Aus den Medizinischen Kliniken und Polikliniken,
Klinik D, der Universität Düsseldorf

Direktor: Prof. Dr. med. G. Strohmeyer

Untersuchungen zum Stoffwechsel von Salizylazosulfapyridin bei Leber- und Nierenerkrankungen

DISSERTATION

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Josef Weidinger

1981

Aus den Medizinischen Kliniken und Polikliniken,
Klinik D, der Universität Düsseldorf

Direktor: Prof. Dr. med. G. Strohmeyer

Untersuchungen zum Stoffwechsel von Salizylazosulfapyridin bei Leber- und Nierenerkrankungen

DISSERTATION

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Josef Weidinger

1981

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

Der Dekan
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

gez.: Prof. Dr. Straßburg

Referent
gez.: Prof. Dr. Miller

Korreferent
gez.: Prof. Dr. Wirth

Mein besonderer Dank gilt:

Herrn Professor Dr. B. Miller für die Überlassung des Themas, die ständige Hilfsbereitschaft und die wertvollen Anregungen bei der Planung und Durchführung der Arbeit;

Herrn Dr. H. Ehms für die stete Unterstützung und unermüdliche Hilfe;

all jenen Gesunden und Patienten, die sich für die Untersuchung zur Verfügung gestellt haben.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41536504_0109

Inhaltsverzeichnis

		Seite
1.	Einleitung	1
2.	Material und Methodik	5
3.	Ergebnisse	13
3. 1.	Ergebnisse bei Patienten mit chronischer Lebererkrankung	13
3. 1. 1.	Serumspiegel	13
3. 1. 2.	Ausscheidung im Urin	23
3. 1. 3.	Clearance	29
3. 2.	Ergebnisse bei Patienten mit Niereninsuffizienz	32
3. 2. 1.	Serumspiegel	32
3. 2. 2.	Ausscheidung im Urin	34
3. 2. 3.	Clearance	36
4.	Diskussion	38
4. 1.	Vergleich der bei den Normalpersonen erhaltenen Werte mit den Ergebnissen anderer Untersuchungen	38
4. 1. 1.	Serumspiegel	38
4. 1. 2.	Ausscheidung im Urin	40
4. 1. 3.	Clearance	41
4. 2.	Stoffwechsel des Salizylazosulfapyridins (SASP) bei Patienten mit chronischer Lebererkrankung	42
4. 2. 1.	Interpretation unserer Ergebnisse	42
4. 2. 2.	Mögliche Ursachen der verminderten Glucuronidierung	44
4. 2. 2. 1.	Erniedrigte Aktivität der Uridindiphosphatglucuronyltransferase	44
4. 2. 2. 2.	Erniedrigte Aktivität des Oxidase/Cytochrom P 450-Systems	45
4. 2. 2. 3.	Die bei chronischen Lebererkrankungen	

häufig erniedrigte Eiweißbindung von Medikamenten 46
4. 2. 2. 4. Die verminderte Durchblutung der zirrhotischen Leber 47
4. 2. 3. Die Verordnung von SASP bei Leberkranken 47
4. 3. Stoffwechsel des SASP bei Patienten mit Niereninsuffizienz 49
4. 3. 1. Diskussion der Ergebnisse 49
4. 3. 2. Bedeutung der vorliegenden Befunde für die Klinik 50

5. Anhang 52
5. 1. Tabellen 52
5. 2. Abbildungen 70

6. Zusammenfassung 89

7. Literaturverzeichnis (alphabetisch) 92

1. Einleitung

1942 berichtete NANNA SVARTZ von guten Erfolgen bei der Behandlung der Colitis ulcerosa mit Salizylazosulfapyridin (SASP), einer Substanz, die sie ursprünglich zur Therapie der rheumatoiden Arthritis entwickelt hatte (36). Zahlreiche spätere Untersuchungen bestätigten die Wirksamkeit dieses Medikamentes sowohl bei akuten Schüben (24, 25, 37, 39, 40), als auch vor allem zur Rezidivprophylaxe im symptomfreien Intervall (10). Auch kontrollierte Studien kamen zu demselben Ergebnis (2, 11, 23). Hauptindikationen zum Einsatz von SASP sind heute leichte und mittelschwere Kolitisschübe, sowie die Erhaltungstherapie während Remissionen zur Verhinderung von Rezidiven.
SASP besteht aus Sulfapyridin (SP) und 5-Aminosalizylsäure (5-ASA), die über eine Azobindung miteinander verbunden sind (Abb. 1). Nach oraler Einnahme werden im Dünndarm etwa 20 - 30% der Dosis als SASP resorbiert (7, 13), und später unverändert teils über die Nieren und teils in die Galle ausgeschieden (Abb. 2). SASP unterliegt dabei einem erheblichen enterohepatischen Kreislauf (13, 45). Der nicht resorbierte Anteil des eingenommenen Medikamentes gelangt unverändert in das Kolon, wo durch Spaltung der Azobindung durch die dortigen Bakterien die beiden Bestandteile SP und 5-ASA freigesetzt werden. Die Hauptmenge des SP wird resorbiert und unverändert oder nach in der Leber stattfindender Acetylierung oder Hydroxilierung mit nachfolgender Glucuronidierung oder beidem vor allem über die Nieren eliminiert (15, 30, 33, 45; Abb. 1, 2). Der Grad der Acetylierung hängt dabei vom genetisch festgelegten Acetylator-Phänotyp des jeweiligen Individuums ab (8, 14, 32). Die 5-ASA wird dagegen zum größten Teil unverändert mit dem Stuhl ausgeschieden. Nur ca. 20% werden resorbiert und nach fast

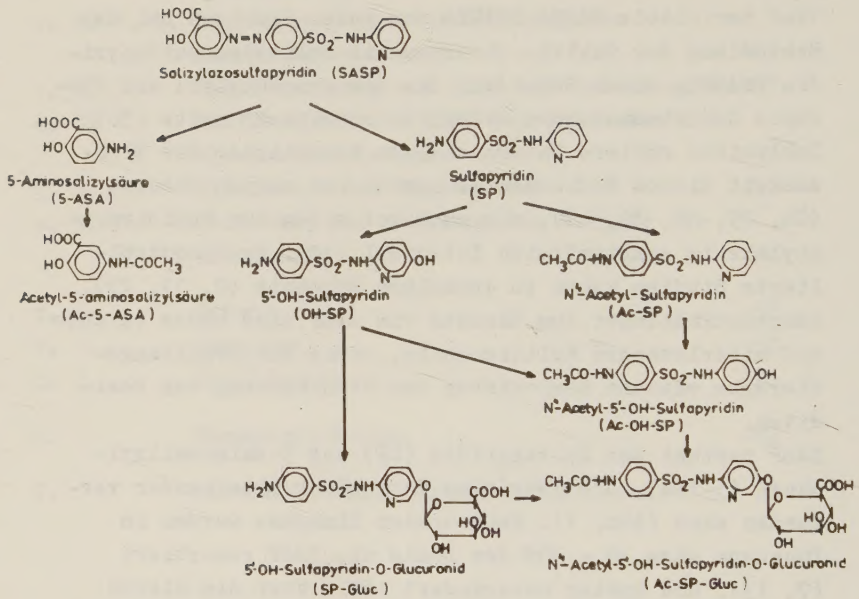

Abb. 1: Stoffwechsel des Salizylazosulfapyridins (SASP) beim Menschen (nach SCHRÖDER und CAMPBELL)

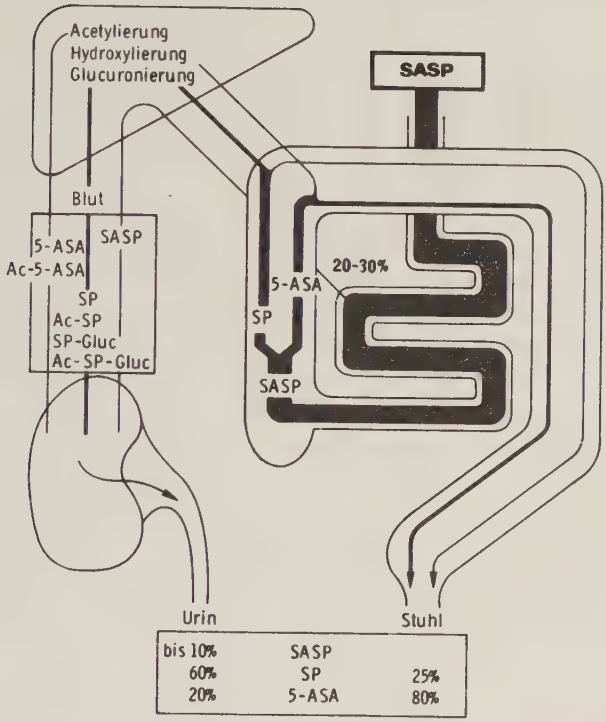

Abb. 2: Schema der Pharmakokinetik des Salizylazosulfapyridins (SASP). Die Prozentzahlen sind Mittelwerte, sie beziehen sich auf die eingenommene Dosis (nach DAS und STERNLIEB)

vollständiger Acetylierung in der Leber mit dem Urin ausgeschieden (10, 30).

Die therapeutische Wirksamkeit von SASP scheint nach Untersuchungen von AZAD KHAN und VAN HEES auf seinem Metaboliten 5-ASA zu beruhen (1, 18). Der genaue Wirkmechanismus ist aber weiterhin unklar. Diskutiert wird einerseits eine entzündungshemmende Wirkung durch Hemmung der Prostaglandinsynthese (34), andererseits auch eine schleimhautprotektive Wirkung durch Hemmung des Prostaglandinabbaus (19).

Medikamente werden im allgemeinen über die Leber und/oder über die Nieren ausgeschieden. Daher kommt es bei einer Erkrankung dieser Organe häufig zu einer verzögerten Elimination von Pharmaka. Ziel dieser Arbeit war es, zu untersuchen, ob, und falls ja, in welcher Phase und wie weit die Pharmakokinetik von SASP bei diesen Krankheiten gestört ist. Dies ist deshalb von besonderem Interesse, da das gleichzeitige Auftreten von Lebererkrankungen und chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, zu deren Therapie meist SASP eingesetzt wird, nicht selten ist.

2. Material und Methodik

Versuchsteilnehmer

Zu dem Versuch wurden nur Personen zugelassen, die in den vorhergehenden vier Wochen keine Antibiotika, Eisenpräparate oder Barbiturate eingenommen hatten. Sämtliche Versuchsteilnehmer wurden vor der Untersuchung genau über den Versuch aufgeklärt und gaben ihre Zustimmung.

Es nahmen 12 gesunde Normalpersonen im Alter von 23 - 40 Jahren, darunter 4 Frauen, am Versuch teil. Die Hälfte der Normalpersonen beteiligte sich aus organisatorischen Gründen nur am ersten, 24 Stunden dauernden Teil der Untersuchung.

Die Zahl der Versuchsteilnehmer mit Lebererkrankung betrug 10 (26 - 73 Jahre alt). Drei von ihnen brachen nach 24 Stunden den Versuch ab. Bei einem Patienten wurde zum Schluß des Versuches der 24 Std. Urin nicht vollständig gesammelt und konnte daher für unsere Untersuchung nicht verwertet werden. Bei allen wurde die Diagnose der Lebererkrankung laparaskopisch und histologisch gestellt: Bei neun Probanden bestand eine Leberzirrhose (davon bei sechs mit Ösophagusvarizen), ein Proband hatte eine chronisch aktive Hepatitis (Tab. 1). Bei allen Patienten mit Lebererkrankung konnte eine normale Nierenfunktion nachgewiesen werden.

Fünf Patienten mit Niereninsuffizienz, 38 - 78 Jahre alt, mit Serumkreatininwerten von 139,7 - 402,2 µmol/l, nahmen ebenfalls an dem Versuch teil (Normalwerte für Serumkreatinin: Frauen: < 100 µmol/l; Männer: < 130 µmol/l). Da sich die drei Patienten mit den höchsten Serumkreatininwerten nur in ambulanter Behandlung befanden, und über den ganzen Tag verteilte Blutentnahmen daher bei ihnen nicht möglich waren, wurde bei allen Nierenkranken auf die Entnahme von Blut und das Sammeln von Urin während der ersten 24 Stunden des Versuches verzichtet. Von einem Probanden wurde der 24 Std. Urin nicht vollständig

Tabelle 1: Klinische und laborchemische Daten der Patienten mit chronischer Lebererkrankung

Patient	Alter	Gewicht	Bilirubin (gesamt)	Serum-album.	SGOT	SGPT	Alkal. Phosph.	Diagnose	Asci-tes	Ösoph. variz.	Medikamente
	Jahre	kg	mg/100ml	g/100ml	U/l	U/l	U/l				
S.D.	46	60,0	1,6	3,72	106	32	353	Zi[x]	+	-	Aldactone[R] Novodigal[R]
S.E.	57	93,5	4,3	3,64	73	14	409	Zi[x]	+	+	Aldactone[R]
P.W.	34	68,0	0,7	3,26	22	16	129	Zi[x]	+	-	Aldactone[R] Rekawan[R]
J.M.	71	51,0	3,8	2,52	122	112	1123	Zi[x]	+	+	Aldactone[R]
K.J.	73	69,2	0,9	3,54	32	42	366	Zi[x]	-	+	---
M.K.	63	79,0	0,9	4,26	27	46	74	Zi[x]	-	+	Briserin[R]
D.E.	46	78,0	1,3	3,36	17	11	379	Zi[x]	-	+	Aldactone[R] Bifiteral[R]
W.M.	26	48,0	0,4	4,24	45	73	166	Zi[x]	-	-	Betabion[R]
O.M.	55	52,0	0,9	2,80	27	25	541	Zi[x]	+	+	Aldactone[R] Bifiteral[R]
L.B.	51	54,5	0,6	4,47	82	118	240	c.a.H.[Δ]	-	-	Limbatril[R]

Zi[x] = Leberzirrhose

c.a.H.[Δ] = chronisch aktive Hepatitis

gesammelt und konnte daher nicht verwertet werden.

Versuchsdurchführung

Der Versuch dauerte insgesamt sieben Tage. Der erste und zweite Tag dienten zur Bestimmung der Serumkonzentrationen und Urinausscheidung von SASP und seinen Metaboliten nach einmaliger Einnahme von 3g SASP. Dazu wurden am ersten Tag um 7^{00} Uhr 3g SASP (Azulfidine^{R} Tabletten) gegeben und 2, 4, 6, 10 und 24 Stunden nach Einnahme des Pharmakons Blut entnommen. Gleichzeitig wurde, mit der ersten SASP-Einnahme beginnend, für 24 Std. der Urin gesammelt (siehe Abb. 3). Vom zweiten bis zum sechsten Tag (einschließlich) wurden tgl. 3x1g SASP (Azulfidine^{R} Tabletten) gegeben. Am sechsten bzw. siebten Tag wurden Serumspiegel und Urinausscheidung von SASP und seinen Abbauprodukten im steady state untersucht. Dazu wurde am siebten Tag um 7^{00} Uhr Blut entnommen und vom sechsten auf den siebten Tag (7^{00} Uhr - 7^{00} Uhr) wieder der Urin gesammelt (siehe Abb. 3). Da nach einer Untersuchung von SCHRÖDER und EVANS (31) der steady state beim SASP nach 24 Std. und beim SP nach 72 - 120 Std. erreicht wird, dürfte er in unserem Versuch nach insgesamt 6-tägiger Einnahme von tgl. 3g SASP mit Sicherheit erreicht worden sein.

Vom Sammelurin wurde jeweils die Menge bestimmt, und ein kleiner Teil bei minus 20^{o}C zur Analyse aufbewahrt. Das Blut wurde bis zur Gerinnung im Kühlschrank stehengelassen, dann das Serum abzentrifugiert und dieses anschließend ebenfalls bei minus 20^{o}C zur Analyse aufbewahrt. Vor der ersten Einnahme von Azulfidine^{R} wurde von jedem Versuchsteilnehmer eine Serum- und eine Urinprobe zur Ermittlung des Leerwertes der verschiedenen Substanzen eingefroren.

Bestimmungsmethode

In allen Serum- und Urinproben wurden die Konzentrationen von SASP, freiem SP, glucuronidiertem SP (SP-Gluc), acetyliertem SP (Ac-SP), glucuronidiertem und acetyliertem SP

	1.Tag	2.Tag	3.Tag	4.Tag	5.Tag	6.Tag	7.Tag
Einnahme von SASP	3g(7^{00}Uhr)	3x1g	3x1g	3x1g	3x1g	3x1g	--
Blut-entnahme	9^{00}, 11^{00}, 13^{00}, 17^{00},	7^{00}	--	--	--	--	7^{00}
24 Std. Urin	7^{00} - 7^{00}	--	--	--	--	7^{00}-7^{00}	--

Abb. 3: Schema zur Durchführung des Versuches

(Ac-SP-Gluc), Gesamt-SP, 5-ASA und acetylierter 5-ASA (Ac-5-ASA) mit Doppelbestimmungen ermittelt.

SASP wurde nach der von SANDBERG und HANSSON angegebenen Methode bestimmt (27): Serum bzw. Urin wurde mit Salzsäure angesäuert. Dann wurde SASP mit Isoamylacetat extrahiert. Anschließend erfolgte die Reextraktion mit Natronlauge. Die entstehende orange Farbe des Natriumsalzes des SASP wurde darauf im Photometer bei einer Wellenlänge von 455 nm gemessen. Die Konzentration an SASP ließ sich dann mittels einer vorher ersteliten Eichkurve (getrennt für Serum und Urin; siehe Abb. 23 und 24 im Anhang) unter Berücksichtigung des Leerwertes errechnen.

Die einzelnen SP-Metaboliten wurden ebenfalls nach der von SANDBERG und HANSSON angegebenen Methode ermittelt (17): In der ersten Meßreihe wurden freies SP und Ac-SP mit Methylisobutylketon aus Serum bzw. Urin extrahiert und anschließend mit Salzsäure reextrahiert. Nach Versetzen mit 0,12%iger wäßriger Natriumnitritlösung und anschließender Zugabe von 0,8%iger wäßriger Ammoniumsulphamatlösung wurde etwa drei Minuten später 0,8%ige wäßrige Naphthyläthylendiaminlösung zugegeben. Die violette Farbe der so aus dem freien SP entstandenen Azoverbindung wurde dann im Photometer bei einer Wellenlänge von 542 nm gemessen. Mittels einer vorher aufgestellten Eichkurve (getrennt für Serum und Urin; siehe Abb. 25 und 26 im Anhang) ließ sich anschließend unter Berücksichtigung des Leerwertes die Konzentration des freien SP berechnen. In einer zweiten Meßreihe wurde zusätzlich nach der Reextraktion mit Salzsäure durch Hydrolyse aus Ac-SP freies SP freigesetzt, so daß schließlich die Summe aus freiem SP und aus Ac-SP freigesetztem SP gemessen wurde. In einer dritten Meßreihe wurde durch Zugabe von beta-Glucuronidase/Arylsulphatase vor der ersten Extraktion SP-Gluc enzymatisch gespalten. Anschließend wurde verfahren wie bei der Bestimmung von freiem SP, so daß neben der Konzentration des

freien SP auch die Konzentration des aus SP-Gluc freigesetzten SP ermittelt wurde. Bei der vierten Meßreihe wurde durch enzymatische Spaltung und Hydrolyse aus allen konjugierten SP-Metaboliten SP freigesetzt und anschließend wie oben beschrieben bestimmt, so daß der solchermaßen ermittelte Wert die Konzentration des Gesamt-SP angab.

5-ASA und Ac-5-ASA wurden nach der von HANSSON angegebenen Methode bestimmt (16): Nach Ansäuern mit Salzsäure wurde Ac-5-ASA mit Methylisobutylketon aus Serum bzw. Urin extrahiert und danach mit Phosphatpuffer reextrahiert. Anschließend erfolgte die Messung im Fluoreszenzphotometer bei einer Anregung von 310 nm und einer Emission von 430 nm. Die Konzentration an Ac-5-ASA ließ sich dann mit Hilfe einer vorher erstellten Eichkurve unter Berücksichtigung des Leerwertes errechnen. Um die gerätbedingten Fehler (Untergrund) möglichst weitgehend zu eliminieren, wurde für jede Meßreihe eine neue Eichkurve erstellt. Da freie 5-ASA nicht mit Methylisobutylketon extrahiert wird, wurde zu jeweils einer zweiten Serum- bzw. Urinprobe Essigsäureanhydrid zugegeben, um die freie 5-ASA zu acetylieren. Dadurch wurde schließlich die Summe der Konzentrationen von Ac-5-ASA und durch Acetylierung von freier 5-ASA entstandener Ac-5-ASA bestimmt.

Da 5-ASA in Serum und Urin zum größten Teil in acetylierter Form vorlag, und nur wenig freie 5-ASA nachgewiesen werden konnte, haben wir diese beiden Metaboliten aus praktischen Gründen unter dem Begriff der Gesamt-5-ASA zusammengefaßt.

Meßgenauigkeit

Zur Ermittlung der Meßgenauigkeit wurde von SASP und jedem seiner Metaboliten eine Standardlösung hergestellt und diese per Zehnfach-Bestimmung untersucht. Die Abweichung der Einzelwerte vom wahren Wert lag dabei immer unter 5%. Es muß allerdings darauf hingewiesen werden, daß der so bestimmte Meßfehler natürlich nicht für extrem niedrige

Konzentrationen der einzelnen Metaboliten gilt. So hat eine Schwankung der Extinktion um 0,002, was auch bei sorgfältigem Arbeiten durch beispielsweise eine minimale Verschmutzung einer Meßküvette nichts Ungewöhnliches ist, auf den relativen Meßfehler sehr unterschiedlichen Einfluß:
E_1: 1,000 + 0,002 = 1,002
E_2: 0,010 + 0,002 = 0,012
Während sich also im ersten Fall der Meßwert bei einer Erhöhung der Extinktion um 0,002 um 0,2% ändert, beträgt die Änderung im zweiten Fall bei gleicher absoluter Zunahme der Extinktion jetzt 20%. Extinktionen unter 0,010 finden sich bei SP-Konzentrationen im Serum unter 1,0 µg/ml und bei SASP-Konzentrationen im Serum unter 0,9 µg/ml. Praktische Konsequenzen hat dies nur für die Beurteilung der SP-Gluc-Konzentrationen im Serum.

Acetylator-Phänotyp

Bei allen Versuchsteilnehmern wurde der Acetylator-Phänotyp nach der von SCHRÖDER angegebenen Methode (29) ermittelt. Das Prinzip der Methode besteht darin, daß in einem Röhrchen B die Konzentration des freien SP bestimmt wird, und in einem Röhrchen A zusätzlich die Konzentration des aus Ac-SP freigesetzten SP.

Röhrchen A enthält 20 µl Urin, Röhrchen B 50 µl. Erscheint die Lösung A intensiver gefärbt, d. h. enthält sie mehr SP als die Lösung B, so zeigt dies, daß 20 µl Urin (im Röhrchen A) mehr Ac-SP enthalten als 30 µl Urin (Überschuß an Urin im Röhrchen B gegenüber Röhrchen A) freies SP. Dies bedeutet, daß, unter Vernachlässigung von SP-Gluc und Ac-SP-Gluc, mehr als 60% des ausgeschiedenen SP acetyliert sind, d. h. es sich um einen schnellen Acetylierer handelt.
In das Teströhrchen A wurden 20 µl, und in das Teströhrchen B 50 µl vom Sammelurin des jeweiligen Probanden gegeben. Röhrchen A wurde dann mit 1 ml 6m Salzsäure versetzt und für fünf Minuten in ein Wasserbad von über 80°C

gestellt. Anschließend wurden nach Zugabe von 1 ml 6m Salzsäure zu Röhrchen B beide Proben mit 1 ml 0,12%iger wäßriger Natriumnitritlösung versetzt, und etwa zwei Minuten später mit 1 ml 0,8%iger wäßriger Ammoniumsulphamatlösung. Dann wurde je 1 ml 0,8%ige wäßrige Lösung von Naphthyläthylendiamin zugegeben. Frühestens eine Minute später wurde die Farbintensität beider Proben verglichen. War die Lösung A intensiver violett als die Probe B, dann handelte es sich um einen schnellen Acetylierer. War dagegen die Lösung B stärker violett als die Lösung A, so bedeutete dies, daß der Urin eines langsamen Acetylierers vorlag.

Die mit obiger Methode ermittelten Ergebnisse wurden in jedem Fall durch die mittels quantitativer Bestimmung des acetylierten SP-Anteils im Urin nach SANDBERG und HANSSON (17) erhaltenen Werte bestätigt. Das Verhältnis schnelle : langsame Acetylierer war bei den Normalpersonen 5 : 7, bei den Patienten mit Lebererkrankung 5 : 5 und bei den Patienten mit Niereninsuffizienz 1 : 4.

3. Ergebnisse

3. 1. Ergebnisse bei Patienten mit chronischer Lebererkrankung

3. 1. 1. Serumspiegel

Die Mittelwerte der Serumkonzentrationen von SASP und seinen Metaboliten bei den Normalpersonen und den Patienten mit Lebererkrankung sind in der Tabelle 2 zusammengefaßt und in den Abbildungen 4 - 7 dargestellt (Einzelwerte im Anhang: Tab. 9 - 22; Abb. 8 - 15).

SASP

Bei sämtlichen Normalpersonen erschien SASP bereits 2 Stunden nach der einmaligen Einnahme von 3g Azulfidine^{R} im Serum. Die maximale Serumkonzentration wurde bei 4 Gesunden 4 Std., bei 5 Gesunden 6 Std. und bei 3 Gesunden 10 Std. nach Einnahme des Medikamentes erreicht. Sie betrug 20,2 $\pm$ 9,9 µg/ml ($\bar{x} \pm s$); nach insgesamt 6-tägiger Einnahme von tgl. 3g SASP fand sich eine Serumkonzentration von 11,1 $\pm$ 5,5 µg/ml ($\bar{x} \pm s$; Tab. 2; Abb. 4; Einzelwerte im Anhang: Tab. 9; Abb. 8).

Bei allen Leberkranken war SASP ebenfalls bereits 2 Std. nach Applikation im Serum nachweisbar. Der maximale Serumspiegel wurde bei 5 Patienten 4 Std., bei 4 Patienten 6 Std. und bei einem Patienten 10 Std. nach einmaliger Einnahme von Azulfidine^{R} gemessen. Er betrug 19,8 $\pm$ 8,9 µg/ml ($\bar{x} \pm s$) und war damit nahezu identisch mit dem bei den Gesunden ermittelten Wert. Die Konzentrationen im steady state waren mit 17,5 $\pm$ 11,5 µg/ml ($\bar{x} \pm s$) leicht, aber nicht signifikant erhöht (Tab. 2; Abb. 4; Einzelwerte im Anhang: Tab. 10; Abb. 9).

Gesamt-SP

Erste meßbare Serumspiegel von SP fanden sich bei den Normalpersonen 2 - 10 Std. nach Einnahme von Azulfidine^{R}.

Tabelle 2: Serumkonzentrationen (µg/ml; $\bar{x} \pm s$) von SASP und seinen Metaboliten bei Normalpersonen und Patienten mit chronischer Lebererkrankung

a. maximale Konzentrationen nach einmaliger Einnahme von 3g SASP

b. Konzentrationen im steady state nach Einnahme von tgl. 3g SASP über 6 Tage

		Normalpersonen	Patienten	t-Test*
SASP	a	20,2 ± 9,9	19,8 ± 8,9	N.S.
	b	11,1 ± 5,5	17,5 ± 11,5	N.S.
Gesamt-SP	a	30,4 ± 6,8	29,9 ± 10,7	N.S.
	b	40,4 ± 10,2	52,2 ± 14,6	N.S.
Freies SP	a	19,3 ± 7,6	20,1 ± 8,5	N.S.
	b	25,2 ± 13,8	37,5 ± 16,2	N.S.
Ac-SP	a	9,0 ± 5,4	8,9 ± 3,4	N.S.
	b	11,3 ± 6,0	13,8 ± 7,0	N.S.
SP-Gluc	a	0,6 ± 0,7	0,2 ± 0,5	N.S.
	b	0,8 ± 0,7	0,4 ± 0,5	N.S.
Ac-SP-Gluc	a	2,5 ± 1,9	0,7 ± 0,9	$p < 0,025$
	b	3,0 ± 2,3	0,5 ± 0,9	$p < 0,025$
% acety-	a	37,0 ± 17,1	33,6 ± 14,2	N.S.
liertes SP	b	38,4 ± 20,0	29,0 ± 16,6	N.S.
% glucuroni-	a	10,7 ± 8,0	2,7 ± 1,8	$p < 0,025$
diertes SP	b	11,2 ± 9,7	1,9 ± 2,7	$p < 0,025$
Gesamt-5-ASA	a	1,2 ± 0,4	2,0 ± 1,8	N.S.
	b	2,0 ± 0,9	2,0 ± 0,9	N.S.

* N.S. = nicht signifikant, $p > 0,05$

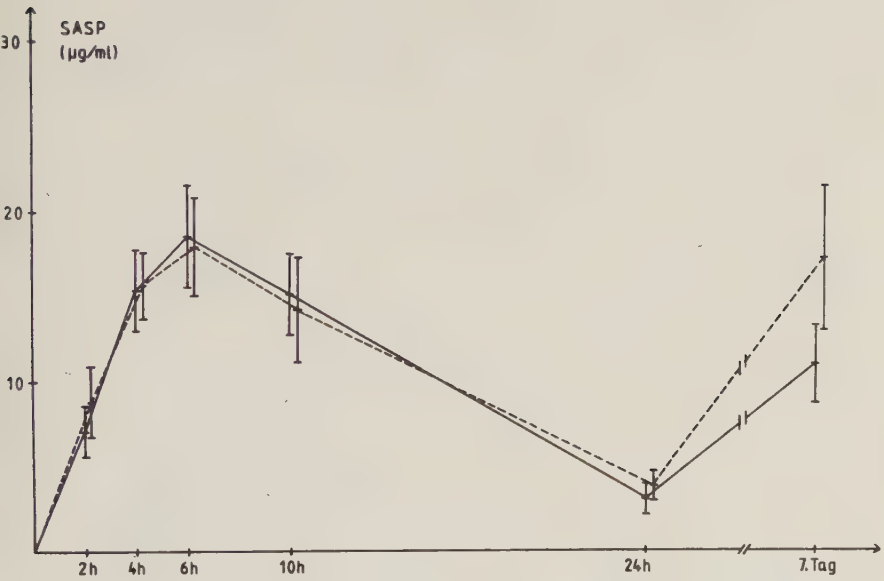

Abb. 4: Serumkonzentrationen ($\bar{x} \pm$ SEM) von SASP bei Normalpersonen (——) und bei Patienten mit chronischer Lebererkrankung (- - -) nach einmaliger Einnahme von 3g SASP und im steady state nach Einnahme von tgl. 3g SASP über 6 Tage

Die maximale Konzentration wurde von 2 Gesunden 10 Std., und von den übrigen 10 Gesunden 24 Std. nach Einnahme der einmaligen Dosis Azulfidine^{R} erreicht. Sie betrug 30,4 ± 6,8 µg/ml ($\bar{x}$ ± s). Im steady state fand sich ein Wert von 40,4 ± 10,2 µg/ml ($\bar{x}$ ± s; Tab. 2; Abb. 5; Einzelwerte im Anhang: Tab. 11; Abb. 10).

Bei den Patienten mit Lebererkrankung erschien SP 2 - 6 Std. nach Einnahme von Azulfidine^{R} im Serum. Die höchste Konzentration wurde bei 3 Patienten 10 Std. und bei 7 Patienten 24 Std. nach Einnahme des Medikamentes gemessen. Sie lag mit 29,9 ± 10,7 µg/ml ($\bar{x}$ ± s) sehr nahe an dem bei den Gesunden ermittelten Wert. Nach insgesamt 6-tägiger Einnahme von tgl. 3g SASP dagegen lag der Serumspiegel von Gesamt-SP mit 52,2 ± 14,6 µg/ml ($\bar{x}$ ± s) etwas über dem der Normalpersonen (Tab. 2; Abb. 5; Einzelwerte im Anhang: Tab. 12; Abb. 11). Aufgrund großer interindividueller Schwankungen und einer relativ geringen Zahl von Versuchsteilnehmern (Einnahme von SASP über 6 Tage: 6 Normalpersonen und 7 Patienten mit Lebererkrankung) ließ sich jedoch der Unterschied statistisch nicht sichern.

Freies SP

Freies SP konnte bei den Normalpersonen erstmals 2 - 10 Std. nach der einmaligen Einnahme von 3g Azulfidine^{R} im Serum nachgewiesen werden. Der maximale Serumspiegel wurde von allen Probanden nach 24 Std. erreicht. Er betrug 19,3 ± 7,6 µg/ml ($\bar{x}$ ± s). Im steady state fand sich mit 25,2 ± 13,8 µg/ml ($\bar{x}$ ± s) eine geringfügig höhere Konzentration (Tab. 2; Abb. 6; Einzelwerte im Anhang: Tab. 13; Abb. 12).

Bei den Patienten mit Lebererkrankung fanden sich erste meßbare Konzentrationen von freiem SP 2 - 6 Std. nach der Gabe von Azulfidine^{R}. Die maximale Konzentration im Serum war mit 20,1 ± 8,5 µg/ml ($\bar{x}$ ± s) mit dem bei den Gesunden ermittelten Wert vergleichbar. Sie wurde von der einen Hälfte der Patienten 10 Std., und von der anderen

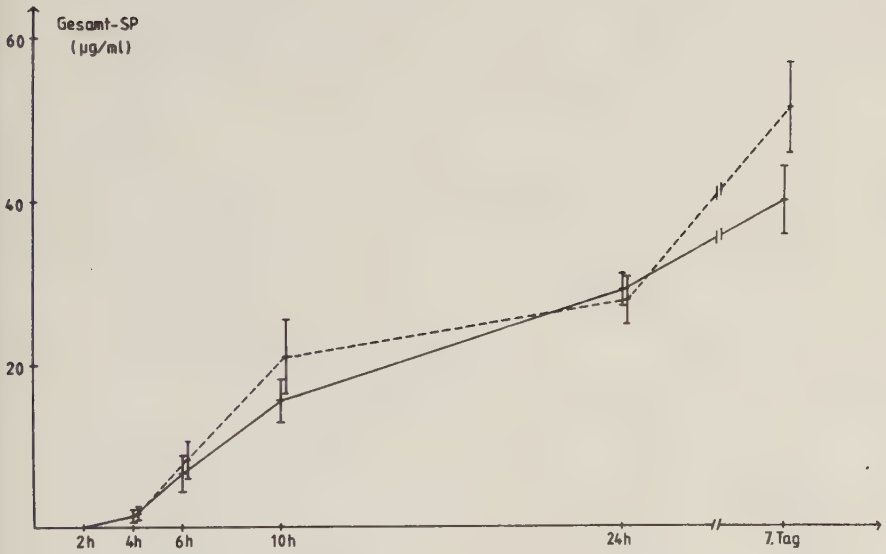

Abb. 5: Serumkonzentrationen ($\bar{x} \pm$ SEM) von Gesamt-SP bei Normalpersonen (——) und bei Patienten mit chronischer Lebererkrankung (---) nach einmaliger Einnahme von 3g SASP und im steady state nach Einnahme von tgl. 3g SASP über 6 Tage

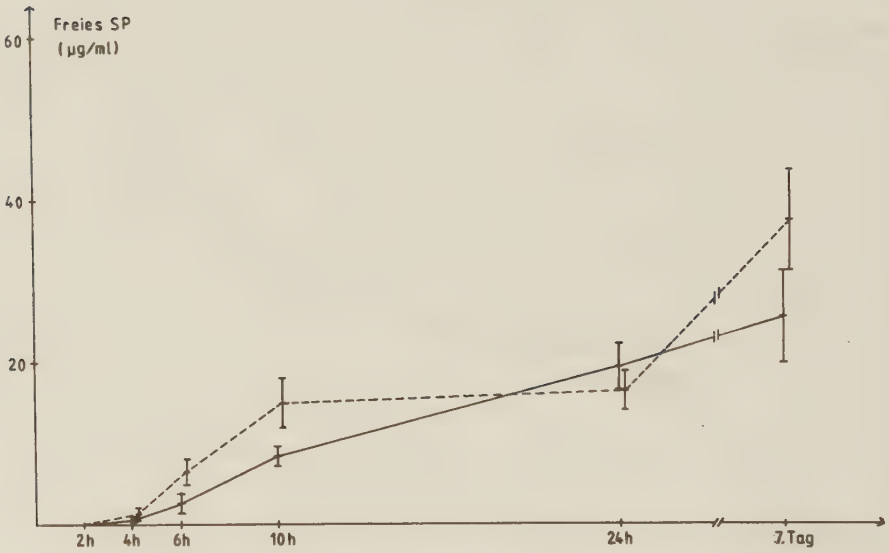

Abb. 6: Serumkonzentrationen ($\bar{x} \pm$ SEM) von freiem SP bei Normalpersonen (——) und bei Patienten mit chronischer Lebererkrankung (---) nach einmaliger Einnahme von 3g SASP und im steady state nach Einnahme von tgl. 3g SASP über 6 Tage

Hälfte 24 Std. nach Einnahme des Medikamentes erreicht. Nach insgesamt 6-tägiger Einnahme von tgl. 3g SASP lag der bei den Patienten gemessene Serumspiegel mit 37,5 ± 16,2 µg/ml ($\bar{x}$ ± s) etwas über dem entsprechenden, bei den Normalpersonen gefundenen Wert (Tab. 2; Abb. 6; Einzelwerte im Anhang: Tab. 14; Abb. 13). Der Unterschied ist allerdings statistisch nicht signifikant.

Ac-SP

Ac-SP erschien bei den Normalpersonen 4 - 10 Std. nach der ersten Gabe von Azulfidine^{R} im Serum und erreichte bei allen gesunden Probanden nach 24 Std. die maximale Konzentration. Sie betrug 9,0 ± 5,4 µg/ml ($\bar{x}$ ± s). Im steady state wurde ein Serumspiegel von 8,9 ± 3,4 µg/ml ($\bar{x}$ ± s) gemessen (Tab. 2; Einzelwerte im Anhang: Tab. 15).

Bei den Patienten erschien Ac-SP 2 - 10 Std. nach der einmaligen Einnahme von 3g SASP im Serum. Der maximale Serumspiegel wurde bei einem Patienten nach 10 Std. und bei 9 Patienten nach 24 Std. gemessen. Er unterschied sich mit 8,9 ± 3,4 µg/ml ($\bar{x}$ ± s) nicht von dem bei den Gesunden bestimmten Wert. Nach insgesamt 6-tägiger Einnahme von Azulfidine^{R} fand sich mit 13,8 ± 7,0 µg/ml ebenfalls eine ähnliche Konzentration wie bei den Gesunden (Tab. 2; Einzelwerte im Anhang: Tab. 16).

SP-Gluc

Für SP-Gluc wurden bei beiden Gruppen nach einmaliger und nach insgesamt 6-tägiger Einnahme von Azulfidine^{R} meist Konzentrationen unter 1 µg/ml gemessen. Die Serumspiegel der Gesunden lagen zwischen 0 und 1,5 µg/ml, die der Leberkranken zwischen 0 und 1,8 µg/ml. Über eventuelle Unterschiede zwischen beiden Gruppen kann dabei keine sichere Aussage gemacht werden, da bei so niedrigen SP-Spiegeln der Meßfehler stark ansteigt (Tab. 2; Einzelwerte im Anhang: Tab. 17 und 18).

Ac-SP-Gluc

Erste meßbare Serumkonzentrationen von Ac-SP-Gluc fanden sich bei den Normalpersonen 4 - 24 Std. nach der einmaligen Einnahme von 3g SASP. Die höchste Konzentration wurde bei allen Probanden 24 Std. nach Einnahme des Medikamentes erreicht. Sie betrug 2,5 ± 1,9 µg/ml ($\bar{x}$ ± s). Im steady state wurde ein Serumspiegel von 3,0 ± 2,3 µg/ml ($\bar{x}$ ± s) gemessen (Tab. 2; Einzelwerte im Anhang: Tab. 19).

Bei den Patienten erschien Ac-SP-Gluc 2 - 24 Std. nach der ersten Einnahme von SASP im Serum und erreichte bei fast allen Probanden nach 24 Std. die maximale Konzentration. Diese war mit 0,7 ± 0,9 µg/ml ($\bar{x}$ ± s) signifikant niedriger als der entsprechende Wert bei den Gesunden. Auch der nach insgesamt 6-tägiger Einnahme von Azulfidine^{R} gemessene Serumspiegel von 0,5 ± 0,9 µg/ml ($\bar{x}$ ± s) war signifikant niedriger als der Vergleichswert der Normalpersonen. Da die Konzentrationen bei den Gesunden meist deutlich über der für den Meßfehler kritischen Grenze von 1 µg/ml lagen, erscheint eine statistische Auswertung in diesem Fall durchaus zulässig (Tab. 2; Einzelwerte im Anhang: Tab. 20).

Acetylierter Anteil des Gesamt-SP

Der Anteil der acetylierten Metaboliten (Ac-SP und Ac-SP-Gluc) am Gesamt-SP betrug zum Zeitpunkt des höchsten Gesamt-SP-Spiegels nach einmaliger Einnahme von 3g Azulfidine^{R} bei den Normalpersonen 37,0 ± 17,1%, bei den Patienten mit Lebererkrankung 33,6 ± 14,2%. Auch im steady state fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen (Normalpersonen: 38,4 ± 20,0%; Patienten: 29,0 ± 16,6%; Tab. 2).

Glucuronidierter Anteil des Gesamt-SP

Zum Zeitpunkt des maximalen Serumspiegels an Gesamt-SP nach einmaliger Einnahme von 3g SASP war bei den Leberkranken der Anteil der glucuronidierten Metaboliten

(SP-Gluc und Ac-SP-Gluc) am Gesamt-SP mit 2,7 ± 1,8% signifikant niedriger als bei den Gesunden mit 10,7 ± 8,0%. Nach 6-tägiger Einnahme von tgl. 3g SASP fand sich ein ähnlicher Unterschied mit 11,2 ± 9,7% glucuronidierten Metaboliten bei den Normalpersonen und 1,9 ± 2,7% bei den Patienten (Tab. 2).

Gesamt-5-ASA

Erste meßbare Serumspiegel von Gesamt-5-ASA fanden sich bei den Gesunden 2 - 10 Std. nach Einnahme von Azulfidine^{R}, bei einem Probanden erst nach 24 Std. Maximale Konzentrationen wurden bei 3 Normalpersonen 10 Std. und bei 6 Normalpersonen 24 Std. nach einmaliger Gabe von SASP gemessen. Bei weiteren 3 Probanden waren die nach 10 und nach 24 Std. bestimmten Serumspiegel an Gesamt-5-ASA gleich. Die maximale Serumkonzentration betrug 1,2 ± 0,4 µg/ml ($\bar{x}$ ± s). Im steady state fand sich ein Serumspiegel von 2,0 ± 0,9 µg/ml ($\bar{x}$ ± s; Tab. 2; Abb. 7; Einzelwerte im Anhang: Tab. 21; Abb. 14).

Bei den Leberkranken erschien Gesamt-5-ASA 2 - 6 Std. nach einmaliger Einnahme von Azulfidine^{R} im Serum. Die maximalen Konzentrationen wurden bei 9 Patienten 10 Std. und bei einem Patienten 24 Std. nach einmaliger Gabe von SASP erreicht. Mit 2,0 ± 1,8 µg/ml ($\bar{x}$ ± s) lagen sie im normalen Streubereich des Wertes der Normalpersonen. Nach 6-tägiger Einnahme von Azulfidine^{R} wurde bei den Patienten mit 2,0 ± 0,9 µg/ml ($\bar{x}$ ± s) dieselbe mittlere Konzentration gemessen wie bei den Gesunden (Tab. 2; Abb. 7; Einzelwerte im Anhang: Tab. 22; Abb. 15).

Abhängigkeit des Serumspiegels der glucuronidierten Metaboliten (SP-Gluc und Ac-SP-Gluc) vom Serumalbumin und vom Serumbilirubin

Da der Anteil an glucuronidierten SP-Metaboliten bei den Leberkranken erniedrigt war (Tab. 2), stellte sich die Frage, ob die verminderte Glucuronidierung mit anderen

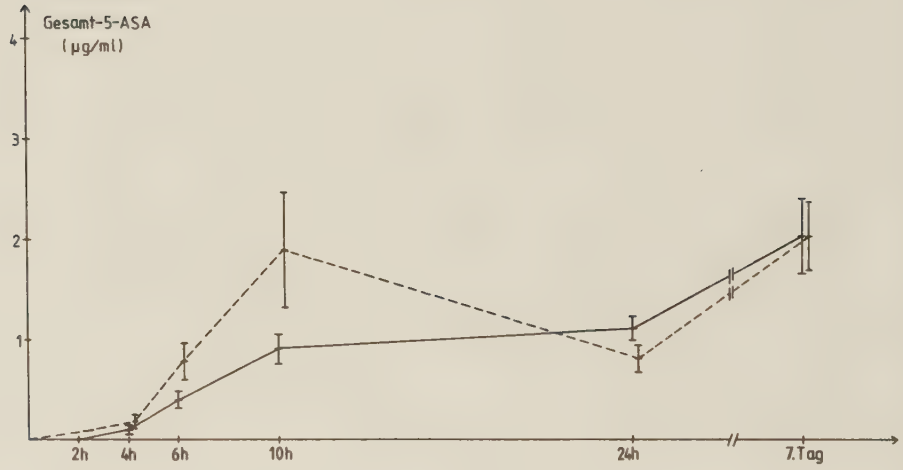

Abb. 7: Serumkonzentrationen ($\bar{x} \pm$ SEM) von Gesamt-5-ASA bei Normalpersonen (——) und bei Patienten mit chronischer Leber-erkrankung (- - -) nach einmaliger Einnahme von 3g SASP und im steady state nach Einnahme von tgl. 3g SASP über 6 Tage

Parametern der Leberfunktion in Zusammenhang steht. Als leicht zugängliche laborchemische Parameter verwendeten wir das Serumalbumin und das Serumbilirubin (gesamt). Es wurden die Korrelationskoeffizienten zwischen Serumalbumin und SP-Gluc- + Ac-SP-Gluc-Serumspiegel (r_1), sowie zwischen Serumbilirubin (gesamt) und SP-Gluc- + Ac-SP-Gluc-Serumspiegel (r_2) berechnet, und zwar für den steady state und für den Zeitpunkt der maximalen Konzentration an Gesamt-SP nach einmaliger Einnahme von 3g Azulfidine^R. Die Tabellen 3a und 3b veranschaulichen die Ergebnisse. Aus den gefundenen Korrelationskoeffizienten (1. bei maximaler Konzentration von Gesamt-SP nach einmaliger Einnahme von 3g Azulfidine^R: $r_1 = -0,23$; $r_2 = -0,39$; 2. im steady state: $r_1 = -0,19$; $r_2 = 0,22$) läßt sich bei dem gegebenen Stichprobenumfang kein signifikanter linearer Zusammenhang nachweisen: die Irrtumswahrscheinlichkeiten (Geigy Tabellen (43)) sind in allen vier Fällen größer als 0,1.

3. 1. 2. Ausscheidung im Urin

Tabelle 4 zeigt die Mittelwerte der Urinausscheidung von SASP und seinen Metaboliten bei den Normalpersonen und den Patienten mit Lebererkrankung (Einzelwerte siehe Tabellen 23 und 24 im Anhang).

SASP

Nach einmaliger Einnahme von 3g Azulfidine^R wurden bei den Gesunden 82,6 $\pm$ 52,5 mg SASP im 24 Std. Urin gefunden. Im steady state betrug die ausgeschiedene Menge 163,2 $\pm$ 100,2 mg pro 24 Std. (Tab. 4; Einzelwerte im Anhang: Tab. 23a und 23b).

Bei den Patienten mit Lebererkrankung wurde nach einmaliger Gabe von SASP mit 78,7 $\pm$ 63,8 mg im 24 Std. Urin ein ähnlicher Wert gemessen wie bei den Normalpersonen. Im steady state dagegen lag die von ihnen im Urin ausgeschiedene Menge SASP mit 99,6 $\pm$ 110,4 mg deut-

Tabelle 3a: Korrelation zwischen Serumalbumin bzw. Serumbilirubin (gesamt) und SP-Gluc- + Ac-SP-Gluc-Serumspiegel bei Patienten mit chronischer Leberer-krankung zum Zeitpunkt der maximalen Konzentration von Gesamt-SP nach einmaliger Einnahme von 3g SASP

Patient	Serum-albumin	Bilirubin (gesamt)	SP-Gluc + Ac-SP-Gluc
	g/100ml	mg/100ml	µg/ml
S.D.	3,72	1,6	0,2
S.E.	3,64	4,3	0,2
P.W.	3,26	0,7	0,3
J.M.	2,52	3,8	0,4
K.J.	3,54	0,9	0,6
M.K.	4,26	0,9	0,6
D.E.	3,36	1,3	1,5
W.M.	4,24	0,4	1,6
O.M.	2,80	0,9	3,0
L.B.	4,47	0,6	0,6
Korrel. koeff.	r_1=-0,23 (p>0,1)	r_2=-0,39 (p>0,1)	

Tabelle 3b: Korrelation zwischen Serumalbumin bzw. Serumbilirubin (gesamt) und SP-Gluc- + Ac-SP-Gluc-Serumspiegel bei Patienten mit chronischer Lebererkrankung nach Einnahme von tgl. 3g SASP über 6 Tage

Patient	Serum-albumin	Bilirubin (gesamt)	SP-Gluc + Ac-SP-Gluc
	g/100ml	mg/100ml	µg/ml
S.E.	3,64	4,3	0,2
P.W.	3,26	0,7	0,1
J.M.	2,52	3,8	2,5
K.J.	3,54	0,9	0,0
M.K.	4,26	0,9	3,0
W.M.	4,24	0,4	0,5
L.B.	4,47	0,6	0,1
Korrel. koeff.	r_1=-0,19 (p>0,1)	r_2=+0,22 (p>0,1)	

Tabelle 4: Ausscheidung (mg; $\bar{x} \pm s$) von SASP und seinen Metaboliten im 24 Std. Urin bei Normalpersonen und Patienten mit chronischer Lebererkrankung
a. nach einmaliger Einnahme von 3g SASP
b. nach Einnahme von tgl. 3g SASP über 6 Tage

		Normalpersonen	Patienten	t-Test*
SASP	a	82,6 ± 52,5	78,7 ± 63,8	N.S.
	b	163,2 ± 100,2	99,6 ± 110,4	N.S.
Gesamt-SP	a	501,7 ± 209,5	370,4 ± 270,8	N.S.
	b	1252,0 ± 216,2	806,8 ± 221,7	$p < 0,025$
Freies SP	a	86,6 ± 27,9	102,0 ± 65,6	N.S.
	b	246,1 ± 84,8	227,6 ± 78,1	N.S.
Ac-SP	a	118,0 ± 74,3	178,7 ± 152,6	N.S.
	b	429,2 ± 160,2	371,8 ± 205,1	N.S.
SP-Gluc	a	98,7 ± 51,3	52,1 ± 43,3	$p < 0,05$
	b	253,5 ± 105,0	147,4 ± 93,8	$p < 0,05$
Ac-SP-Gluc	a	129,0 ± 97,7	37,3 ± 72,1	$p < 0,025$
	b	323,1 ± 186,6	40,6 ± 29,0	$p < 0,025$
% acetyliertes SP	a	54,4 ± 14,8	52,5 ± 16,4	N.S.
	b	59,5 ± 13,5	49,6 ± 16,3	N.S.
% glucuronidiertes SP	a	50,1 ± 16,2	24,2 ± 12,3	$p < 0,025$
	b	45,6 ± 14,5	24,2 ± 12,2	$p < 0,025$
Gesamt-5-ASA	a	279,8 ± 171,3	393,8 ± 244,5	N.S.
	b	614,3 ± 293,3	457,1 ± 133,6	N.S.

*N.S. = nicht signifikant, $p > 0,05$

lich unter dem bei den Gesunden gefundenen Wert (Tab. 4; Einzelwerte im Anhang: Tab. 24a und 24b). Der Unterschied ist allerdings statistisch nicht signifikant.

Gesamt-SP

Die Ausscheidung an Gesamt-SP im 24 Std. Urin betrug bei den Normalpersonen nach der ersten Gabe von SASP 501,7 ± 209,5 mg, im steady state 1252,0 ± 216,2 mg (Tab. 4; Einzelwerte im Anhang: Tab. 23a und 23b).

Bei den Patienten fand sich nach einmaliger Einnahme von 3g Azulfidine^{R} mit 370,4 ± 270,8 mg ein etwas niedrigerer Wert. Nach insgesamt 6-tägiger Einnahme von Azulfidine^{R} wurde von ihnen mit 806,8 ± 221,7 mg signifikant weniger Gesamt-SP ausgeschieden als von den Gesunden (Tab. 4; Einzelwerte im Anhang: Tab. 24a und 24b).

Freies SP

Nach der ersten Einnahme von SASP wurden bei den Normalpersonen 86,6 ± 27,9 mg freies SP im 24 Std. Urin gefunden, nach 6-tägiger Einnahme von SASP 246,1 ± 84,8 mg (Tab. 4; Einzelwerte im Anhang: Tab. 23a und 23b).

Bei den Patienten wurden mit 102,0 ± 65,6 mg und 227,6 ± 78,1 mg jeweils vergleichbare Werte ermittelt (Tab. 4; Einzelwerte im Anhang: Tab. 24a und 24b).

Ac-SP

Die Gesunden schieden nach einmaliger Gabe von 3g Azulfidine^{R} 118,0 ± 74,3 mg Ac-SP im 24 Std. Urin aus. Im steady state betrug die Ausscheidung 429,2 ± 160,2 mg (Tab. 4; Einzelwerte im Anhang: Tab. 23a und 23b).

Bei den Patienten fand sich nach erstmaliger Einnahme von SASP mit 178,7 ± 152,6 mg ein etwas höherer Wert als bei den Normalpersonen. Im steady state dagegen war die bei ihnen im 24 Std. Urin gefundene Menge Ac-SP mit 371,8 ± 205,1 mg niedriger (Tab. 4; Einzelwerte im Anhang: Tab. 24a und 24b). Der Unterschied ist aber statistisch nicht signifikant.

SP-Gluc

An SP-Gluc wurden von den Gesunden nach einmaliger Einnahme von 3g Azulfidine^{R} im 24 Std. Urin 98,7 ± 51,3 mg ausgeschieden, im steady state 253,5 ± 105,0 mg (Tab. 4; Einzelwerte im Anhang: Tab. 23a und 23b).

Dagegen wurden bei den Patienten mit 52,1 ± 43,3 mg und 147,4 ± 93,8 mg jeweils statistisch signifikant niedrigere Werte ermittelt (Tab. 4; Einzelwerte im Anhang: Tab. 24a und 24b).

Ac-SP-Gluc

Nach der ersten Gabe von SASP fanden sich im 24 Std. Urin der Normalpersonen 129,0 ± 97,7 mg Ac-SP-Gluc, nach 6-tägiger Einnahme 323,1 ± 186,6 mg (Tab. 4; Einzelwerte im Anhang: Tab. 23a und 23b).

Die Patienten schieden nach einmaliger Einnahme von Azulfidine^{R} mit 37,3 ± 72,1 mg signifikant weniger Ac-SP-Gluc aus als die Gesunden. Ähnlich niedrig war ihre Ausscheidung von Ac-SP-Gluc im steady state mit 40,6 ± 29,0 mg (Tab. 4; Einzelwerte im Anhang: Tab. 24a und 24b). Auch hier ist der Unterschied signifikant.

Acetylierter Anteil des Gesamt-SP

Der Anteil der acetylierten Metaboliten (Ac-SP und Ac-SP-Gluc) am Gesamt-SP des 24 Std. Urins nach der ersten Einnahme von Azulfidine^{R} betrug bei den Gesunden 54,4 ± 14,8% und bei den Patienten mit Lebererkrankung 52,5 ± 16,4%. Im steady state war der bei den Patienten ermittelte Anteil mit 49,6 ± 16,3% etwas, aber nicht statistisch signifikant, niedriger als der acetylierte Anteil am Gesamt-SP bei den Normalpersonen (59,5 ± 13,5%; Tab. 4).

Glucuronidierter Anteil des Gesamt-SP

Nach einmaliger Einnahme von SASP fand sich bei den Patienten mit 24,2 ± 12,3% ein signifikant erniedrigter Anteil der glucuronidierten Metaboliten (SP-Gluc und

Ac-SP-Gluc) am Gesamt-SP im Urin gegenüber dem bei den Gesunden errechneten Anteil (50,1 ± 16,2%). Ein entsprechender Unterschied wurde auch nach insgesamt 6-tägiger Einnahme von Azulfidine^{R} gefunden: Normalpersonen: 45,6 ± 14,5%; Patienten: 24,2 ± 12,2% (Tab. 4).

Gesamt-5-ASA

Die Ausscheidung an Gesamt-5-ASA im 24 Std. Urin betrug bei den Gesunden nach erstmaliger Gabe von Azulfidine^{R} 279,8 ± 171,3 mg, im steady state 614,3 ± 293,3 mg (Tab. 4; Einzelwerte im Anhang: Tab. 23a und 23b).

Nach einmaliger Einnahme von SASP wurde bei den Patienten mit 393,8 ± 244,5 mg eine größere Menge Gesamt-5-ASA ausgeschieden als bei den Normalpersonen. Der Unterschied ist allerdings statistisch nicht signifikant. Nach 6-tägiger Einnahme von SASP lag der bei den Patienten ermittelte Wert mit 457,1 ± 133,6 mg deutlich unter dem Vergleichswert der Gesunden. Auch hier ist der Unterschied nicht signifikant (Tab. 4; Einzelwerte im Anhang: Tab. 24a und 24b).

3. 1. 3. Clearance

Die Werte für die Clearance von SASP und seinen Metaboliten bei den Normalpersonen und den Patienten mit Lebererkrankung sind in der Tabelle 5 zusammengefaßt.

SASP

Die renale Clearance von SASP betrug bei den Gesunden 12,0 ± 6,1 ml/min. Der bei den Patienten errechnete Wert von 6,5 ± 4,6 ml/min ist zwar deutlich, aber nicht statistisch signifikant niedriger.

Freies SP

Bei diesem Metaboliten fand sich bei den Patienten mit 4,8 ± 2,0 ml/min eine signifikant niedrigere Clearance als bei den Normalpersonen mit 7,7 ± 2,3 ml/min.

Tabelle 5: Clearance (ml/min) von SASP und seinen Metaboliten bei Patienten mit chronischer Lebererkrankung und bei Normalpersonen nach Einnahme von tgl. 3g SASP über 6 Tage

Patient	Clearance (ml/min)						Serum-kreatinin (µmol/l)
	SASP	Freies SP	Ac-SP	SP-Gluc	Ac-SP-Gluc	Gesamt-5-ASA	
W.M.	7,4	3,5	16,8	120,5	187,6	174,4	53,9
P.W.	14,5	7,7	16,7	52,1	142,8	236,8	83,1
S.E.	6,7	6,7	20,5	438,2	174,6	270,9	84,0
L.B.	4,3	3,3	14,9	1285,6	133,3	125,1	85,8
M.K.	5,4	5,0	16,0	224,0	28,0	120,1	100,8
K.J.	0,7	2,7	17,7	1670,1	142,5	148,3	124,7
$\bar{x}\pm s$	6,5±4,6	4,8±2,0	17,1±1,9	631,8±679,2	134,8±56,4	179,3±61,9	88,7
Normal-pers. ($\bar{x}\pm s$)	12,0±6,1	7,7±2,3	28,2±6,7	256,1±207,7	90,6±40,0	216,8±70,1	88,9
t-Test	N.S.	$p<0,025$	$p<0,025$	N.S.	N.S.	N.S.	

Ac-SP

Ähnlich wie für freies SP wurde auch für Ac-SP in der Clearance ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen gefunden (Normalpersonen: 28,2 ± 6,7 ml/min; Patienten: 17,1 ± 1,9 ml/min).

SP-Gluc

Die Clearance von SP-Gluc war bei den Patienten mit 631,8 ± 679,2 ml/min deutlich, aber nicht signifikant höher als bei den Gesunden mit 256,1 ± 207,7 ml/min. Es muß hier allerdings erwähnt werden, daß der bei der Bestimmung von SP-Gluc im Serum aufgrund der niedrigen Konzentrationen vorhandene große Meßfehler sich auf die Clearance überträgt.

Ac-SP-Gluc

Die für Ac-SP-Gluc errechnete Clearance war bei den Patienten mit 134,8 ± 56,4 ml/min höher als bei den Normalpersonen mit 90,6 ± 40,0 ml/min. Ein signifikanter Unterschied besteht jedoch nicht.

Gesamt-5-ASA

Bei beiden Gruppen fanden sich ähnliche Werte für die Clearance dieses Metaboliten: Normalpersonen: 216,8 ± 70,1 ml/min; Patienten: 179,3 ± 61,9 ml/min.

3. 2. Ergebnisse bei Patienten mit Niereninsuffizienz

3. 2. 1. Serumspiegel

Die Serumspiegel von SASP und seinen Metaboliten bei den Patienten mit Niereninsuffizienz sind in der Tabelle 6 zusammengefaßt.

SASP

Die Konzentration an SASP lag bei den Nierenkranken nach 6-tägiger Einnahme von tgl. 3g Azulfidine^{R} mit 9,9 ± 13,0 µg/ml im Normbereich. Dabei bestand keinerlei Korrelation zwischen Höhe der Konzentration an SASP und Höhe des Serumkreatinins (Korrelationskoeffizient: -0,34; Abb. 16 im Anhang).

SP und seine Metaboliten

Beim Gesamt-SP fanden sich bei den Nierenkranken mit Serumspiegeln von 56,3 - 170,3 µg/ml ($\bar{x}$ ± s: 88,6 ± 47,8 µg/ml) signifikant höhere Werte als bei den Gesunden mit 40,4 ± 10,2 µg/ml ($\bar{x}$ ± s). Der Korrelationskoeffizient von +0,90 zeigt hierbei eine klare Abhängigkeit der Konzentration des Gesamt-SP vom Serumkreatinin (Abb. 17 im Anhang). Auch das freie SP war mit 17,1 - 77,4 µg/ml ($\bar{x}$ ± s: 43,8 ± 22,0 µg/ml) bei den Patienten mit Niereninsuffizienz in erhöhter Konzentration nachweisbar (Normalpersonen: 25,2 ± 13,8 µg/ml). Dagegen war Ac-SP bei den Patienten praktisch nicht erhöht. Beim SP-Gluc zeigten sich mit 1,4 - 48,4 µg/ml ($\bar{x}$ ± s: 15,5 ± 19,5 µg/ml) im Vergleich zu den Normalpersonen ($\bar{x}$ ± s: 0,8 ± 0,7 µg/ml) stark angestiegene Serumspiegel, wobei eine deutliche Korrelation zwischen Serumspiegel und Höhe des Serumkreatinins bestand (Korrelationskoeffizient: +0,92; Abb. 18 im Anhang). Ähnlich erhöht war auch das Ac-SP-Gluc (Nierenkranke: 14,4 ± 12,2 µg/ml; Normalpersonen: 3,0 ± 2,3 µg/ml). Auch hier war eine klare Abhängigkeit der Höhe des Serumspiegels vom Serumkreatinin vorhanden (Korrelationskoeffizient: +0,83; Abb. 18 im Anhang).

Tabelle 6: Serumkonzentrationen (µg/ml) von SASP und seinen Metaboliten bei Patienten mit Niereninsuffizienz und bei Normalpersonen nach Einnahme von tgl. 3g SASP über 6 Tage

Pat.	SASP	Gesamt-SP	Freies SP	Ac-SP	SP-Gluc	Ac-SP-Gluc	Gesamt-5-ASA	Ser.kreat. (µmol/l)
K.B.	9,9	56,3	38,3	11,0	3,5	3,6	2,0	139,7
K.K.	1,2	61,2	49,0	7,9	1,4	2,9	2,0	146,7
K.H.	32,4	63,1	17,1	28,8	6,1	11,1	4,0	190,9
H.W.	3,2	92,1	37,4	8,7	18,3	27,8	19,8	339,5
K.E.	2,6	170,3	77,4	17,8	48,4	26,8	27,9	402,2
$\bar{x}\pm s$	9,9±13,0	88,6±47,8	43,8±22,0	14,8±8,7	15,5±19,5	14,4±12,2	11,1±12,0	243,8
Norm. pers. ($\bar{x}\pm s$)	11,1± 5,5	40,4±10,2	25,2±13,8	11,3±6,0	0,8± 0,7	3,0± 2,3	2,0± 0,9	88,9
t-Test	N.S.	p<0,025	N.S.	N.S.	p<0,05	p<0,025	p<0,05	

Gesamt-5-ASA

Der Gesamt-5-ASA-Serumspiegel der Nierenkranken lag mit 2,0 - 27,9 µg/ml ($\bar{x} \pm s$: 11,1 ± 12,0 µg/ml) deutlich über dem Normbereich ($\bar{x} \pm s$: 2,0 ± 0,9 µg/ml). Dabei zeigte sich eine enge Korrelation zwischen Höhe der Konzentration der Gesamt-5-ASA und Höhe des Serumkreatinins (Korrelationskoeffizient: +0,99; Abb. 19 im Anhang).

3. 2. 2. Ausscheidung im Urin

In der Tabelle 7 ist die von den Nierenkranken nach 6-tägiger Einnahme von Azulfidine^{R} ausgeschiedene Menge an SASP und dessen Metaboliten angegeben.

SASP

Bei den Patienten war die Ausscheidung von SASP mit 18,1 ± 14,1 mg gegenüber den Normalpersonen mit 163,2 ± 100,2 mg sehr stark vermindert.

SP und seine Metaboliten

Ein ebenfalls signifikanter Unterschied fand sich beim Gesamt-SP: Patienten: 894,8 ± 79,1 mg; Normalpersonen: 1252,0 ± 216,2 mg. Die eliminierte Menge freies SP betrug bei den Nierenkranken 173,2 ± 39,4 mg, bei den Gesunden 246,1 ± 84,8 mg. Der Unterschied ist nicht signifikant. An Ac-SP dagegen wurde von den Patienten mit 162,1 ± 142,2 mg statistisch nachweisbar weniger ausgeschieden als von den Normalpersonen mit 429,2 ± 160,2 mg. Beim SP-Gluc und Ac-SP-Gluc fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen.

Gesamt-5-ASA

Auch für diese Substanz bestand kein statistisch nachweisbarer Unterschied zwischen Nierenkranken (394,8 ± 98,3 mg) und Gesunden (614,3 ± 293,3 mg).

Tabelle 7: Ausscheidung (mg) von SASP und seinen Metaboliten im 24 Std. Urin bei Patienten mit Niereninsuffizienz und bei Normalpersonen nach Einnahme von tgl. 3g SASP über 6 Tage

Pat.	SASP	Gesamt-SP	Freies SP	Ac-SP	SP-Gluc	Ac-SP-Gluc	Gesamt-5-ASA	Ser.kreat. (µmol/l)
K.B.	22,1	794,4	171,1	186,5	273,7	163,1	314,8	139,7
K.H.	35,6	977,3	137,0	353,7	165,3	321,3	429,9	190,9
H.W.	11,6	874,3	156,1	50,1	359,2	309,2	518,1	339,5
K.E.	2,9	933,0	228,4	58,1	461,5	185,1	316,3	402,2
$\bar{x}\pm s$	18,1± 14,1	894,8± 79,1	173,2±39,4	162,1±142,2	314,9±125,9	244,7± 82,1	394,8± 98,3	268,1
Norm. pers. ($\bar{x}\pm s$)	163,2±100,2	1252,0±216,2	246,1±84,8	429,2±160,2	253,5±105,0	323,1±186,6	614,3±293,3	88,9
t-Test	p<0,025	p<0,025	N.S.	p<0,025	N.S.	N.S.	N.S.	

3. 2. 3. Clearance

In der Tabelle 8 sind die Clearancewerte von SASP und seinen Metaboliten bei den Patienten mit Niereninsuffizienz und den Normalpersonen zusammengefaßt.

SASP

Die SASP-Clearance war bei den Nierenkranken mit 0,8 - 2,5 ml/min gegenüber den Normalpersonen mit 12,0 $\pm$ 6,1 ml/min ($\bar{x} \pm s$) deutlich eingeschränkt. Zwischen Ausmaß der Einschränkung und Höhe des Serumkreatinins bestand aber kein Zusammenhang (Abb. 20 im Anhang).

SP und seine Metaboliten

Die Clearance von freiem SP war mit 2,0 - 5,6 ml/min bei den Patienten ebenfalls stark vermindert (Gesunde: 7,7 $\pm$ 2,3 ml/min; $\bar{x} \pm s$). Ähnliches fand sich für Ac-SP: Patienten: 2,3 - 11,7 ml/min; Gesunde: 28,2 $\pm$ 6,7 ml/min ($\bar{x} \pm s$). Noch stärker war die Clearance von SP-Gluc bei den Nierenkranken mit 6,6 - 54,6 ml/min eingeschränkt (Normalpersonen: 256,1 $\pm$ 207,7 ml/min; $\bar{x} \pm s$). Entsprechende Werte wurden auch für Ac-SP-Gluc ermittelt: Patienten: 4,8 - 31,6 ml/min; Gesunde: 90,6 $\pm$ 40,0 ml/min ($\bar{x} \pm s$). Bei allen Metaboliten außer freiem SP bestand eine klare Abhängigkeit der Clearancewerte vom Serumkreatinin (Abb. 21 im Anhang).

Gesamt-5-ASA

Die Gesamt-5-ASA-Clearance lag bei den Nierenkranken mit 7,9 - 108,7 ml/min erheblich unter den Werten bei den Gesunden mit 216,8 $\pm$ 70,1 ml/min ($\bar{x} \pm s$). Auch bei diesem Metaboliten war die Clearance bei den Patienten proportional dem Anstieg des Serumkreatinins vermindert (Abb. 22 im Anhang).

Tabelle 8: Clearance (ml/min) von SASP und seinen Metaboliten bei Patienten mit Niereninsuffizienz und bei Normalpersonen nach Einnahme von tgl. 3g SASP über 6 Tage

Patient	Clearance (ml/min)						Serum-kreatinin (µmol/l)
	SASP	Freies SP	Ac-SP	SP-Gluc	Ac-SP-Gluc	Gesamt-5-ASA	
K.B.	1,5	3,1	11,7	54,6	31,6	108,7	139,7
K.H.	0,8	5,6	8,5	18,8	20,1	74,5	190,9
H.W.	2,5	2,9	4,0	13,7	7,8	18,2	339,5
K.E.	0,8	2,0	2,3	6,6	4,8	7,9	402,2
$\bar{x} \pm s$	1,4±0,8	3,4±1,5	6,6±4,3	23,4± 21,4	16,1±12,3	52,3±47,6	268,1
Normal-pers. ($\bar{x} \pm s$)	12,0±6,1	7,7±2,3	28,2±6,7	256,1±207,7	90,6±40,0	216,8±70,1	88,9
t-Test	p<0,025	p<0,025	p<0,025	p<0,05	p<0,025	p<0,025	

4. Diskussion

4. 1. Vergleich der bei den Normalpersonen erhaltenen Werte mit den Ergebnissen anderer Untersuchungen

4. 1. 1. Serumspiegel

SASP

SCHRÖDER und CAMPBELL (30) konnten, ähnlich wie wir, schon 1,5 Stunden nach einmaliger Gabe von 4g Azulfidine^{R} bei allen 10 Versuchsteilnehmern SASP im Serum nachweisen. Der höchste Serumspiegel wurde bei ihnen bereits nach 3 - 5 Std. erreicht (bei einem Probanden nach 7 Std.), bei uns dagegen erst, nahezu gleichhäufig, nach 4, 6 und 10 Std. Dies ist wahrscheinlich darauf zurückzuführen, daß in deren Untersuchung jegliche Nahrungsaufnahme innerhalb der ersten 3 Std. nach Einnahme des Medikamentes untersagt war. Die maximalen Serumkonzentrationen betrugen bei ihnen 10 - 50 µg/ml, im Mittel 26 µg/ml. Die bei uns gemessenen Werte von 6,5 - 44,8 µg/ml (Mittelwert: 20,2 µg/ml) zeigen eine vergleichbare Streuung und liegen aufgrund der Einnahme einer geringeren Menge SASP entsprechend niedriger. Im steady state, bei einer täglichen Dosis von 4g Azulfidine^{R}, fanden SCHRÖDER und CAMPBELL (30) SASP-Serumspiegel von 4,7 - 45 µg/ml, im Mittel 18 µg/ml. Die von uns ermittelten Konzentrationen im steady state von 2,0 - 17,2 µg/ml, im Mittel 11,1 µg/ml, weisen einen ähnlich großen Streubereich auf und liegen wiederum aufgrund der Einnahme einer kleineren Dosis SASP entsprechend niedriger.

DAS et al. (10) bestimmten bei 19 Patienten mit Colitis ulcerosa, die täglich 3g SASP einnahmen, die Serumspiegel dieser Substanz. Diese betrugen 11,2 $\pm$ 11 µg/ml und waren damit, bis auf die deutlich größere Streuung, nahezu identisch mit den Konzentrationen unserer Normalpersonen (11,1 $\pm$ 5,5 µg/ml).

SP und seine Metaboliten

Erste meßbare Konzentrationen von SP-Metaboliten fanden sich in der Untersuchung von SCHRÖDER und CAMPBELL (30) 3 - 5 Stunden nach Einnahme der 4g SASP, bei uns 2 - 10 Std. nach Einnahme des Medikamentes. Die maximalen Serumspiegel wurden von obigen Autoren nach 12 Std. gemessen, von uns dagegen meistens erst nach 24 Stunden. Diese Verzögerung des Zeitpunktes des ersten Auftretens und der höchsten Konzentrationen im Serum dürfte, wie schon für das SASP beschrieben, darauf zurückzuführen sein, daß obige Untersucher keine Nahrungsaufnahme innerhalb der ersten drei Stunden nach Gabe des SASP erlaubten. Die maximalen Serumspiegel betrugen bei ihnen 33 $\pm$ 9 µg/ml. Unsere Werte sind bei ähnlicher Streuung mit 30,4 $\pm$ 6,8 µg/ml etwas niedriger. Es muß jedoch berücksichtigt werden, daß in unserem Versuch nur 3g SASP eingenommen wurden.

Zu vergleichbaren Ergebnissen kamen auch DAS et al. (10): SP und seine Metaboliten erschienen erstmals 6 - 8 Std. nach der Einnahme von SASP im Serum und erreichten nach 12 - 24 Std. die höchsten Konzentrationen.

Im steady state ermittelten SCHRÖDER und CAMPBELL (30) Gesamt-SP-Spiegel im Serum von 37 - 92 µg/ml (Median: 50 µg/ml). Die bei unseren Normalpersonen gemessenen Konzentrationen von 27,9 - 56,9 µg/ml ($\bar{x} \pm s$: 40,4 $\pm$ 10,2 µg/ml) liegen entsprechend der Einnahme einer geringeren Dosis von SASP unter den obigen Werten.

Demgegenüber sind die von DAS et al. (10) angegebenen Serumspiegel von Gesamt-SP nach mehrtägiger Einnahme von tgl. 3g SASP mit 30,4 $\pm$ 10,8 µg/ml etwas niedriger als die von uns gefundenen.

Gesamt-5-ASA

SCHRÖDER und CAMPBELL (30) berichten von Serumspiegeln unter 2 µg/ml sowohl nach einmaliger Gabe von 4g SASP als auch im steady state nach Einnahme von tgl. 4g SASP.

DAS et al. (10) fanden bei zwei Gruppen von Patienten mit Colitis ulcerosa, die täglich 1 - 6g SASP erhielten, im steady state Konzentrationen von 1 ± 0,9 µg/ml und 0,8 ± 0,6 µg/ml. Die von uns gemessenen Werte, Maximum nach einmaliger Einnahme von 3g SASP: 1,2 ± 0,4 µg/ml und Konzentration im steady state: 2,0 ± 0,9 µg/ml, liegen in demselben Bereich. DAS et al. (10) konnten die 5-ASA im Serum zu über 80% als freie 5-ASA nachweisen, während wir sie überwiegend in acetylierter Form vorfanden.

4. 1. 2. Ausscheidung im Urin

Die folgenden Angaben beziehen sich auf die Ausscheidung im steady state.

SASP

Die Ausscheidung von SASP im 24 Std. Urin während des steady states betrug in der Untersuchung von SCHRÖDER und CAMPBELL (30) 1,7 - 10% der eingenommenen Dosis. DAS et al. (10) gaben 4,6 ± 3,1% an. Von unseren Normalpersonen wurde mit 5,4 ± 3,3% im steady state ein ähnlicher Anteil mit dem Urin ausgeschieden.

Gesamt-SP

Während von SCHRÖDER und CAMPBELL (30) im steady state 80% des mittels SASP eingenommenen SP im 24 Std. Urin gefunden wurden, waren es bei DAS et al. (10) 52 ± 9,6%. Der von uns ermittelte Wert lag mit 67,3 ± 11,6% ungefähr in der Mitte zwischen beiden obigen Ergebnissen.

Gesamt-5-ASA

Von diesem Metaboliten konnten SCHRÖDER und CAMPBELL (30) im steady state 34 ± 8% der eingenommenen Dosis im 24 Std. Urin nachweisen. DAS et al. (10) fanden 22,3 ± 6,7% im Urin wieder. Der Anteil der in unserem Versuch mit dem Urin ausgeschiedenen 5-ASA ist mit 53,9 ± 25,7% deutlich höher und weist auch eine größere Streuung auf. Wie in beiden obigen Untersuchungen (10, 30) lag die 5-ASA auch bei uns im Urin größtenteils in acetylierter Form vor.

4. 1. 3. Clearance

SASP

SCHRÖDER und CAMPBELL (30) fanden bei gesunden Versuchspersonen für SASP Clearancewerte von 4,3 - 9,9 ml/min, im Mittel 7,3 ml/min. Unsere Werte liegen mit 8,0 - 24,3 ml/min (Mittelwert: 12,0 ml/min) deutlich höher.

Freies SP

Die Clearance dieses Metaboliten betrug in der Untersuchung von SCHRÖDER und CAMPBELL (30) 5,9 - 14,8 ml/min, im Mittel 9,9 ml/min. Wir errechneten ähnliche Werte: 5,1 - 10,5 ml/min, im Mittel: 7,7 ml/min.

Ac-SP

Die von uns für die Clearance von Ac-SP ermittelten Werte entsprechen weitgehend den von SCHRÖDER und CAMPBELL (30) angegebenen. SCHRÖDER und CAMPBELL: 21,4 - 42,6 ml/min, im Mittel 30,4 ml/min; unser Ergebnis: 20,6 - 35,9 ml/min, im Mittel 28,2 ml/min.

SP-Gluc

Auch für die Clearance dieses Metaboliten fanden wir mit 149,9 - 627,1 ml/min, im Mittel 256,1 ml/min, ähnliche Zahlen wie SCHRÖDER und CAMPBELL (30): 90 - 679 ml/min, im Mittel 258 ml/min.

Ac-SP-Gluc

Die von uns für die Clearance von Ac-SP-Gluc errechneten Werte liegen mit 48,3 - 162,4 ml/min, im Mittel 90,6 ml/min, höher als die von SCHRÖDER und CAMPBELL (30) angegebenen: 29,1 - 97,2 ml/min, im Mittel 61,1 ml/min.

Gesamt-5-ASA

Über die Clearance dieser Substanz konnten wir in der Literatur keine Angaben finden.

4. 2. Stoffwechsel des SASP bei Patienten mit chronischer Lebererkrankung

4. 2. 1. Interpretation unserer Ergebnisse

Die Leber ist das zentrale Stoffwechselorgan des Körpers. Daher besteht bei Erkrankungen dieses Organs die Möglichkeit eines veränderten Abbaus von Medikamenten.

Beim SASP fand sich keine signifikante Veränderung. Zeitpunkt des ersten Auftretens meßbarer Konzentrationen im Blut, Zeitpunkt und Höhe der maximalen Serumspiegel und Ausscheidung im 24 Std. Urin nach einmaliger Einnahme von 3g SASP waren bei beiden Gruppen in etwa gleich. Im steady state dagegen fand sich bei den Patienten ein höherer Serumspiegel und eine verringerte Urinausscheidung. Entsprechend war auch die errechnete Clearance vermindert. Diese Unterschiede waren jedoch nicht signifikant. Da für SASP ein erheblicher enterohepatischer Kreislauf besteht (13, 45), und der in unveränderter Form resorbierte Anteil des Medikamentes überwiegend über die Galle ausgeschieden wird (13, 45), könnte ein erhöhter Serumspiegel auf eine Behinderung dieser Ausscheidung zurückzuführen sein. Dies wäre bei chronischen Lebererkrankungen durchaus denkbar. Es ließen sich damit allerdings nicht die leicht verminderte Urinausscheidung und die eingeschränkte Clearance erklären.

An Gesamt-5-ASA wurde die höchste Serumkonzentration bei fast allen Patienten 10 Stunden nach einmaliger Einnahme von 3g Azulfidine^{R} erreicht, bei dem überwiegenden Teil der Normalpersonen jedoch erst nach 24 Stunden. Hingegen waren Serumspiegel, Ausscheidung im Urin und Clearance von Gesamt-5-ASA bei beiden Gruppen annähernd gleich.

SP und seine Metaboliten erschienen bei Patienten und Normalpersonen in einem ungefähr gleichen zeitlichen Abstand nach der einmaligen Einnahme von 3g

SASP im Serum. Auch im Zeitpunkt des Auftretens der maximalen Serumspiegel bestand kein Unterschied. Hingegen waren die Serumkonzentrationen von Ac-SP-Gluc bei den Leberkranken sowohl nach einmaliger, als auch nach 6-tägiger Einnahme von Azulfidine^{R} signifikant vermindert. Über SP-Gluc im Serum ist wegen der sehr niedrigen Konzentrationen und des daraus resultierenden großen relativen Meßfehlers keine statistisch belegbare Aussage möglich. Doch liegen auch bei diesem Metaboliten die mittleren Serumspiegel der Patienten deutlich unter denen der Gesunden. Der Anteil der glucuronidierten Metaboliten (SP-Gluc und Ac-SP-Gluc) am Gesamt-SP im Serum der Leberkranken war auf 1/4 (maximale Konzentration nach einmaliger Einnahme), bzw. auf 1/5 (steady state) des Normalwertes erniedrigt. Im 24 Std. Urin (nach einmaliger Einnahme und im steady state) wurde bei den Patienten signifikant weniger SP-Gluc und Ac-SP-Gluc ausgeschieden. Auch im Urin fand sich ein signifikant verminderter Anteil der glucuronidierten Metaboliten am Gesamt-SP (jeweils 50% des Normalwertes). Dagegen bestand zwischen beiden Gruppen kein statistisch nachweisbarer Unterschied in den Clearancewerten von SP-Gluc und Ac-SP-Gluc. Serumspiegel und Urinausscheidung von Ac-SP lagen bei den Patienten im Normbereich. Auch für den Anteil der acetylierten Metaboliten (Ac-SP und Ac-SP-Gluc) am Gesamt-SP in Serum und Urin fand sich zwischen beiden Gruppen zu keinem Zeitpunkt ein signifikanter Unterschied. Jedoch war die Clearance von Ac-SP und freiem SP bei den Patienten auf etwa 2/3 des Normalwertes vermindert. Da für jeden der Patienten mit Lebererkrankung eine normale Nierenfunktion nachgewiesen war, können wir uns diese errechnete Einschränkung der Clearance nicht erklären.

Die vorliegenden Befunde lassen auf eine verminderte Glucuronidierung bei Erkrankungen der Leber schließen. Die Acetylierung erscheint dagegen nicht be-

einträchtigt. Dies erklärt auch die bei den Patienten nach kontinuierlicher Einnahme von SASP erhöhten Serumspiegel von freiem SP und Gesamt-SP. Daß diese Erhöhung aber nicht statistisch signifikant ist, ist wahrscheinlich bedingt durch die relativ geringe Probandenzahl bei großer interindividueller Schwankung der Serumspiegel. Von allen SP-Metaboliten haben SP-Gluc und Ac-SP-Gluc die höchsten Clearancewerte (Tab. 5). Eine verminderte Bildungsrate dieser beiden Metaboliten hat daher eine insgesamt geringere Ausscheidung von SP-Metaboliten zur Folge. Dies führt zu einem Anstieg des Serumspiegels von Gesamt-SP. Ein solcher Anstieg und eine verringerte Ausscheidung von Gesamt-SP nach kontinuierlicher Einnahme von Azulfidine^{R} liegen bei unseren Patienten vor.

4. 2. 2. Mögliche Ursachen der verminderten Glucuronidierung

4. 2. 2. 1. Erniedrigte Aktivität der Uridindiphosphatglucuronyltransferase (UDPGT)

Eine mögliche Ursache für die verminderte Glucuronidierung bei den Leberkranken ist eine erniedrigte Aktivität der UDPGT.
Die UDPGT ist in den Mitochondrien lokalisiert. Sie katalysiert die Übertragung der Glucuronsäure von UDP-Glucuronsäure auf Hydroxyl-, Carboxyl-, Amino- und Sulfhydrylgruppen. Neben Bilirubin werden auch einige Steroidhormone und verschiedene Medikamente mit Hilfe der UDPGT konjugiert. Die Leber weist die höchste Aktivität an Enzym pro mg Protein auf. In Niere, Mukosa des Magen-Darm Traktes und in der Epidermis konnten nur geringe Aktivitäten nachgewiesen werden (12).

Mehrere Autoren untersuchten die Aktivität der UDPGT in bei Biopsien gewonnenem Lebergewebe (3, 22, 44). Die von ihnen berichteten Ergebnisse sind nicht einheitlich: Es wurden bei den Patienten mit Leberzirrhose

im Vergleich zu den Gesunden sowohl erniedrigte als auch erhöhte Werte gefunden. In zwei Untersuchungen (22, 44) wurden indirektes Serumbilirubin und Enzymaktivität, in der dritten (3) konjugiertes Serumbilirubin und Enzymaktivität auf einen möglichen Zusammenhang überprüft: In keiner der Arbeiten fand sich eine Korrelation zwischen obigen Größen. Wir konnten bei unseren Patienten mit Lebererkrankung keinen Zusammenhang zwischen Bilirubin (gesamt) und Konzentration der glucuronidierten Metaboliten im Serum nachweisen. Dies könnte darauf beruhen, daß evtl. SP und Ac-SP leichter zu konjugieren sind als Bilirubin, oder eine Folge davon sein, daß es wahrscheinlich mehrere UDPGT gibt (12, 20), die bei chronischen Lebererkrankungen in unterschiedlichem Ausmaß beeinträchtigt sind.

4. 2. 2. 2. Erniedrigte Aktivität des Oxidase/Cytochrom P 450-Systems

Freies SP und Ac-SP werden vor der Kopplung mit Glucuronsäure in Stellung 5 des Pyridinrings hydroxiliert (Abb. 1). Dies geschieht im endoplasmatischen Retikulum der Leberzellen durch das Oxidase/Cytochrom P 450-System (41). SCHRÖDER und CAMPBELL fanden nach Einnahme von SASP weder im Serum, noch im Urin hydroxiliertes SP (OH-SP) oder hydroxiliertes Ac-SP (Ac-OH-SP). Daraus schlossen sie, daß die Geschwindigkeit der Glucuronidierung durch die zuvor stattfindende Hydroxilierung bestimmt wird (30). Dafür spricht auch das Ergebnis einer Untersuchung von SCHRÖDER et al. (33): Phenobarbital bewirkt durch Enzyminduktion eine Vermehrung des Oxidase/Cytochrom P 450-Systems. Bei gesunden Versuchspersonen, die tgl. 2g SASP einnahmen, fand sich nach zusätzlicher Einnahme von tgl. 50 mg Phenobarbital über fünf Tage ein im Vergleich zu vorher signifikant erhöhter Anteil an glucuronidierten Metaboliten in Serum und Urin.

Es erscheint daher als wahrscheinlich, daß die in unserer Arbeit festgestellte verminderte Glucuronidierung von SP und Ac-SP bei Patienten mit chronischer Lebererkrankung eher auf eine verringerte Hydroxilierungskapazität der Leber zurückzuführen ist als auf eine erniedrigte Aktivität der UDPGT.

Diese Ansicht wird unterstützt durch Ergebnisse der Bestimmung des Cytochrom P 450-Gehaltes von bei Biopsien erhaltenem Lebergewebe. SCHOENE et al. konnten im Lebergewebe von Patienten mit schwerer Hepatitis oder mit Leberzirrhose einen auf im Vergleich zu Gesunden knapp die Hälfte verminderten Gehalt an Cytochrom P 450 nachweisen (28). KLOTZ et al. fanden bei Patienten mit chronischer Lebererkrankung eine signifikant verlängerte Plasma-Halbwertszeit von Diazepam (21), während die Halbwertszeit von Oxazepam in einer anderen Untersuchung bei Probanden mit Leberzirrhose und akuter Hepatitis nicht verändert war (35). Da Oxazepam nur glucuronidiert, Diazepam hingegen vor der Glucuronidierung durch Demethylierung und Hydroxilierung in Oxazepam umgewandelt wird, deuten auch diese Befunde darauf hin, daß bei chronischen Lebererkrankungen Demethylierung und Hydroxilierung, die beide durch das Oxidase/Cytochrom P 450-System getätigt werden, wesentlich stärker beeinträchtigt sind als die Kopplung mit Glucuronsäure.

4. 2. 2. 3. Die bei chronischen Lebererkrankungen häufig erniedrigte Eiweißbindung von Medikamenten

Da chronische Leberkrankheiten häufig mit erniedrigten Albuminspiegeln einhergehen, ist die Eiweißbindung von Medikamenten bei solchen Patienten oft vermindert (4, 38, 42). Sie ist oft auch dann vermindert, wenn kein erniedrigtes Serumalbumin vorliegt. Dies wird erklärt mit qualitativen Veränderungen des Albuminmoleküls, sowie erhöhten Konzentrationen endogen gebildeter Substanzen, wie

z. B. Bilirubin, die z. T. Medikamente aus der Albuminbindung verdrängen können (4, 38).

Eine Erhöhung des ungebundenen Anteils eines Arzneimittels im Blut kann eine erhöhte hepatische Clearance, d. h. einen verstärkten Metabolismus des jeweiligen Pharmakons in der Leber zur Folge haben (42). Man kann daher eine verminderte Eiweißbindung, die man bei chronischen Lebererkrankungen häufig findet, die wir aber bei unserer Arbeit nicht untersucht haben, in keinem Fall als Ursache für die verminderte Glucuronidierung ansehen. Eher träfe das Gegenteil zu.

4. 2. 2. 4. Die verminderte Durchblutung der zirrhotischen Leber

Patienten mit Leberzirrhose haben eine deutlich verringerte Durchblutung der Leber (5, 6). Dies führt bei Pharmaka mit hohem first pass effect zu einer Erniedrigung der pro Zeiteinheit in der Leber metabolisierten Menge Pharmakon, d. h. der hepatischen Clearance (4, 26, 42). Da wir aber den Prozentsatz der hepatischen Extraktion von SP und Ac-SP, bzw. von SP-OH und Ac-SP-OH nicht kennen und somit nicht wissen, ob es sich um Substanzen mit hohem oder niedrigem first pass effect handelt, können wir nicht ausschließen, daß die verminderte Leberdurchblutung zu einer Beeinträchtigung der Hydroxilierung oder der Kopplung mit Glucuronsäure führt.

4. 2. 3. Die Verordnung von SASP bei Leberkranken

Wir fanden bei den Leberkranken signifikant erniedrigte Serumkonzentrationen an glucuronidierten SP-Metaboliten. Entsprechend war die Ausscheidung dieser Substanzen im Urin verringert. Diese Befunde sprechen für eine verminderte Glucuronidierung bei Patienten mit chronischer Lebererkrankung. Weil aber SP-Gluc und Ac-SP-Gluc von allen SP-Metaboliten die höchsten Clearancewerte haben,

führt eine verminderte Bildungsrate zu einer verringerten Ausscheidung und somit zu einem Anstieg von Gesamt-SP im Serum. Wir fanden bei unseren Patienten eine solche verringerte Ausscheidung und einen erhöhten Serumspiegel von Gesamt-SP. Da bei Gesamt-SP-Konzentrationen von über 50 µg/ml gehäuft Nebenwirkungen auftreten (9), ist bei Patienten mit chronischer Lebererkrankung unter der Therapie mit SASP vermehrt mit Nebenwirkungen zu rechnen.

Es empfiehlt sich daher, bei diesen Patienten besonders auf dosisabhängige Unverträglichkeitsreaktionen, wie z. B. Kopfschmerzen und Übelkeit, zu achten, um gegebenenfalls die verabreichte Dosis zu reduzieren.

4. 3. Stoffwechsel des SASP bei Patienten mit Niereninsuffizienz

4. 3. 1. Diskussion der Ergebnisse

Es standen nur sehr wenige Probanden zur Verfügung. Eine umfangreiche mathematische Auswertung der Ergebnisse mit dem Ziel der nachfolgenden Angabe von genauen Dosierungsempfehlungen erschien daher nicht sinnvoll. Aus diesem Grund wurde von vorneherein auf die Bestimmung der Inulin- und PAH-Clearance als exakte Parameter für das Ausmaß der Funktionseinschränkung der Nieren, sowie auf die Ermittlung der Halbwertszeit von SASP und seinen Metaboliten verzichtet. Als Maß für die Einschränkung der Nierenfunktion verwendeten wir das Serumkreatinin, da es zum einen sehr leicht zu bestimmen ist, und zum anderen nicht durch äußere Faktoren, wie z. B. unvollständiges Sammeln des Urins, beeinflußt wird.

Die SASP-Serumspiegel der Nierenkranken entsprechen denen der Gesunden. Dagegen waren die Ausscheidung im Urin und dementsprechend die errechnete renale Clearance stark vermindert, ohne eine nachweisbare Beziehung zum Serumkreatinin. Eine mögliche Ursache für die normalen Serumspiegel bei erniedrigter renaler Ausscheidung könnte eine erhöhte Ausscheidung von SASP in den Darm sein.

Bei allen SP-Metaboliten war die Clearance deutlich erniedrigt, und zwar umgekehrt proportional zur Höhe des Serumkreatinins. Nur beim freien SP und vorher auch schon beim SASP bestand eine solche Beziehung nicht. Dies könnte darauf zurückzuführen sein, daß vielleicht die gekoppelten Metaboliten Ac-SP, SP-Gluc und Ac-SP-Gluc in der Niere wie Kreatinin nur filtriert werden, während freies SP und SASP eventuell zusätzlich sezerniert werden. Außer beim freien SP fand sich auch beim Ac-SP kein gegenüber den Gesunden signifikant erhöhter Serumspiegel, während SP-

Gluc und Ac-SP-Gluc in eindeutiger Beziehung zum Serumkreatinin erhöhte Konzentrationen im Blut aufwiesen. Da aber die Clearancewerte der beiden zuletzt genannten Substanzen im Vergleich zu denen von freiem SP und Ac-SP sehr hoch waren, ist es verständlich, daß auch die Serumkonzentration von Gesamt-SP in direkter Korrelation zum Serumkreatinin erhöht war. Daß nicht bei jedem SP-Metaboliten der Serumspiegel genau entsprechend dem Ausmaß der Nierenfunktionsstörung verändert gefunden wurde, mag wohl an der sehr niedrigen Probandenzahl bei ausgeprägter interindividueller Schwankung der Werte obiger Metaboliten liegen.
Clearance und Serumspiegel der Gesamt-5-ASA waren in enger Korrelation zum Serumkreatinin eingeschränkt bzw. erhöht. Aufgrund dessen darf man annehmen, daß die im Darm resorbierte 5-Aminosalizylsäure zum größten Teil renal eliminiert wird.

4. 3. 2. Bedeutung der vorliegenden Befunde für die Klinik

Da es bei Gesamt-SP-Serumspiegeln von über 50 µg/ml zum gehäuften Auftreten von Nebenwirkungen kommt, sollten Konzentrationen, die oberhalb dieser Grenze liegen, vermieden werden. Weil aber in unserer Untersuchung schon bei einem Serumkreatinin von 140 µmol/l dieser Wert erreicht wurde, empfiehlt es sich, Patienten mit solcher oder höherer Kreatininkonzentration weniger als 3g SASP pro Tag zu geben. Dies kann über eine Reduzierung der Einzeldosis oder über eine Verlängerung des Intervalls zwischen zwei Dosen geschehen.

Da an dieser Untersuchung nur sehr wenige Probanden teilnahmen, erscheint es unzulässig, die Beziehung Gesamt-SP im Serum und Serumkreatinin in eine exakte Gleichung zu fassen und nach Berechnung weiterer Faktoren genaue Dosierungsempfehlungen zu geben. Es kann nur gesagt werden, daß, je höher das Serumkreatinin ist, umso

vorsichtiger SASP dosiert werden soll. Dabei muß gesondert darauf hingewiesen werden, daß dieser Parameter der Nierenfunktion nicht mehr zuverlässig ist, sobald es zu akuten Änderungen der renalen Leistungsfähigkeit kommt. In einem solchen Fall ist die Kreatininclearance wesentlich aussagekräftiger.

Die interessanteste Frage bei der Behandlung von Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, die zusätzlich eine Niereninsuffizienz haben, dürfte sein, ob durch die notwendige Verminderung der Dosis des SASP unter Umständen dessen therapeutische Effektivität gemindert oder aufgehoben wird. Denn es finden sich in einem solchen Fall dann zwar normale Spiegel der als eigentlicher Wirkstoff angesehenen 5-ASA (1, 18) im Serum, am Ort der Entzündung hingegen, im Darm, sind nur niedrige Konzentrationen dieser Substanz vorhanden.

5. Anhang

5. 1. Tabellen

Tabelle 9: Serumkonzentrationen (µg/ml) von SASP bei Normalpersonen nach einmaliger Einnahme von 3g SASP und im steady state nach Einnahme von tgl. 3g SASP über insgesamt 6 Tage

Name	2h	4h	6h	10h	24h	7.Tag
M.B.	10,5	15,2	18,3	21,2	2,0	15,5
R.T.	5,5	7,4	8,7	4,3	0	--
W.J.	6,7	34,6	44,8	31,4	5,1	17,2
M.G.	10,5	15,7	14,6	13,4	3,9	12,3
R.G.	18,0	20,6	20,1	18,0	3,4	--
M.T.	9,8	9,4	20,3	18,4	1,6	7,7
E.H.	2,7	7,7	10,7	17,9	2,2	11,7
H.B.	0,8	13,5	25,5	15,1	12,2	--
L.J.	1,4	5,5	6,5	2,5	0	2,0
K.B.	4,1	12,1	11,5	5,4	0	--
X.E.	3,2	18,0	18,9	24,2	4,8	--
G.S.	11,5	24,7	23,6	10,6	1,9	--
$\bar{x}\pm s$	7,1±5,1	15,4±8,3	18,6±10,2	15,2±8,6	3,1±3,4	11,1±5,5
SEM	1,47	2,40	2,94	2,48	0,98	2,25

Tabelle 10: Serumkonzentrationen (µg/ml) von SASP bei Patienten mit chronischer Lebererkrankung nach einmaliger Einnahme von 3g SASP und im steady state nach Einnahme von tgl. 3g SASP über insgesamt 6 Tage

Name	2h	4h	6h	10h	24h	7.Tag
S.D.	4,9	17,0	13,8	10,3	3,0	--
S.E.	3,2	16,8	36,3	31,9	9,3	33,0
P.W.	18,5	20,3	27,5	31,1	7,6	29,8
J.M.	19,3	26,3	24,6	17,2	6,2	19,0
K.J.	6,5	17,5	14,5	7,6	2,8	22,0
M.K.	7,6	11,4	9,5	5,0	0,8	7,5
D.E.	11,1	--	14,1	12,4	3,5	--
W.M.	--	12,0	8,6	5,0	1,3	5,1
O.M.	7,4	16,9	21,3	13,3	2,8	--
L.B.	1,5	4,2	10,6	10,2	1,9	6,2
$\bar{x}\pm s$	8,9±6,3	15,8±6,2	18,1±9,1	14,4±9,8	3,9±2,8	17,5±11,5
SEM	2,10	2,07	2,88	3,10	0,89	4,35

Tabelle 11: Serumkonzentrationen (µg/ml) von Gesamt-SP bei Normalpersonen nach einmaliger Einnahme von 3g SASP und im steady state nach Einnahme von tgl. 3g SASP über insgesamt 6 Tage

Name	2h	4h	6h	10h	24h	7.Tag
M.B.	0	0	0	13,6	33,8	39,5
R.T.	0	1,8	4,5	17,4	30,2	--
W.J.	0	0	0	10,6	16,6	27,9
M.G.	0,9	5,6	14,4	21,7	31,9	35,1
R.G.	0	0,4	6,0	16,7	38,6	--
M.T.	0	0	0	1,4	35,1	56,9
E.H.	0	0	0	14,0	23,7	46,9
H.B.	0	1,0	7,3	13,2	40,2	--
L.J.	0	0,4	6,2	11,0	30,7	36,0
K.B.	0	7,8	14,9	32,0	27,9	--
X.E.	0	1,4	1,7	6,4	21,7	--
G.S.	0	0	23,4	30,4	21,6	--
$\bar{x}\pm s$	0,1±0,3	1,5±2,5	6,5±7,5	15,7±8,9	29,3±7,3	40,4±10,2
SEM	0,09	0,72	2,17	2,57	2,11	4,16

Tabelle 12: Serumkonzentrationen (µg/ml) von Gesamt-SP bei Patienten mit chronischer Lebererkrankung nach einmaliger Einnahme von 3g SASP und im steady state nach Einnahme von tgl. 3g SASP über insgesamt 6 Tage

Name	2h	4h	6h	10h	24h	7.Tag
S.D.	0,2	3,9	14,2	29,9	28,5	--
S.E.	0	0,2	4,1	12,6	15,9	42,2
P.W.	3,1	4,5	5,2	6,2	21,2	47,9
J.M.	0	0,4	1,5	4,0	14,7	36,7
K.J.	0	0,2	10,3	27,8	29,2	54,1
M.K.	0	0,4	0,8	9,7	25,5	68,0
D.E.	0	--	16,3	43,7	43,5	--
W.M.	--	0	6,1	21,7	38,3	41,2
O.M.	0,3	7,9	23,5	44,0	30,3	--
L.B.	0	0	3,6	13,3	36,8	75,4
$\bar{x} \pm s$	0,4±1,0	1,9±2,8	8,6±7,4	21,3±14,7	28,4±9,5	52,2±14,6
SEM	0,33	0,93	2,34	4,65	3,00	5,52

Tabelle 13: Serumkonzentrationen (µg/ml) von freiem SP bei Normalpersonen nach einmaliger Einnahme von 3g SASP und im steady state nach Einnahme von tgl. 3g SASP über insgesamt 6 Tage

Name	2h	4h	6h	10h	24h	7.Tag
M.B.	0	0	0	8,8	15,5	15,7
W.J.	0	0	0	6,3	8,0	11,1
M.G.	0,9	3,7	8,7	12,6	13,8	15,8
R.G.	0	0,1	3,9	8,7	16,8	--
M.T.	0	0	0	1,1	28,5	45,8
E.H.	0	0	0	11,9	17,8	37,4
H.B.	0	0,9	5,8	10,4	30,4	--
L.J.	0	0,2	3,5	8,2	23,3	25,6
$\bar{x}\pm s$	0,1±0,3	0,6±1,3	2,7±3,3	8,5±3,6	19,3±7,6	25,2±13,8
SEM	0,11	0,46	1,17	1,27	2,69	5,63

Tabelle 14: Serumkonzentrationen (µg/ml) von freiem SP bei Patienten mit chronischer Lebererkrankung nach einmaliger Einnahme von 3g SASP und im steady state nach Einnahme von tgl. 3g SASP über insgesamt 6 Tage

Name	2h	4h	6h	10h	24h	7.Tag
S.D.	0,2	3,1	10,3	19,8	11,9	--
S.E.	0	0	3,3	7,9	5,5	17,1
P.W.	2,3	3,0	3,3	3,1	12,2	27,2
J.M.	0,2	0,5	1,5	3,5	11,5	27,6
K.J.	0	0,1	9,3	24,8	23,5	46,6
M.K.	0	0,4	0,7	7,7	15,8	48,2
D.E.	0	--	12,9	28,2	17,7	--
W.M.	--	0	5,6	18,1	28,1	31,4
O.M.	0,2	6,3	16,8	27,8	12,4	--
L.B.	0	0	2,9	11,1	28,8	64,4
$\bar{x}\pm s$	0,3±0,8	1,5±2,2	6,7±5,4	15,2±9,8	16,7±7,7	37,5±16,2
SEM	0,27	0,73	1,71	3,10	2,44	6,12

Tabelle 15: Serumkonzentrationen (µg/ml) von Ac-SP bei Normalpersonen nach einmaliger Einnahme von 3g SASP und im steady state nach Einnahme von tgl. 3g SASP über insgesamt 6 Tage

Name	2h	4h	6h	10h	24h	7.Tag
M.B.	0	0	0	4,8	17,7	22,0
W.J.	0	0	0	3,3	4,9	8,9
M.G.	0	1,1	2,9	4,7	11,8	13,7
R.G.	0	0,3	1,4	5,2	15,7	--
M.T.	0	0	0	0,2	6,4	10,5
E.H.	0	0	0	1,1	3,3	5,3
H.B.	0	0	0,6	1,7	7,5	--
L.J.	0	0,1	1,3	1,6	4,7	7,4
$\bar{x}\pm s$	0	0,2±0,4	0,8±1,0	2,8±1,9	9,0±5,4	11,3±6,0
SEM	0	0,14	0,37	0,68	1,92	2,43

Tabelle 16: Serumkonzentrationen (µg/ml) von Ac-SP bei Patienten mit chronischer Lebererkrankung nach einmaliger Einnahme von 3g SASP und im steady state nach Einnahme von tgl. 3g SASP über insgesamt 6 Tage

Name	2h	4h	6h	10h	24h	7.Tag
S.D.	0	0,8	3,8	10,1	16,5	--
S.E.	0	0	0,7	4,8	10,3	24,8
P.W.	0,6	1,3	2,0	3,3	8,8	20,6
J.M.	0	0	0	0,7	2,8	6,5
K.J.	0	0,1	0,4	2,7	5,1	7,6
M.K.	0	0	0,2	1,7	9,1	16,8
D.E.	0	--	3,2	14,0	22,9	--
W.M.	--	0	0,5	3,5	8,6	9,4
O.M.	0	1,2	5,1	13,2	12,5	--
L.B.	0	0	0,4	2,0	7,3	10,9
$\bar{x}\pm s$	0,1±0,2	0,4±0,6	1,6±1,8	5,6±4,9	10,4±5,8	13,8±7,0
SEM	0,07	0,19	0,57	1,56	1,83	2,65

Tabelle 17: Serumkonzentrationen (µg/ml) von SP-Gluc bei Normalpersonen nach einmaliger Einnahme von 3g SASP und im steady state nach Einnahme von tgl. 3g SASP über insgesamt 6 Tage

Name	2h	4h	6h	10h	24h	7.Tag
M.B.	0	0	0	0	0	0,1
W.J.	0	0	0	0	0,1	0,9
M.G.	0	0,3	1,1	1,2	0,8	1,0
R.G.	0	0	0,2	1,0	1,8	--
M.T.	0	0	0	0,1	0	0
E.H.	0	0	0	0,5	1,3	1,8
H.B.	0	0	0	0,1	0,7	--
L.J.	0	0,1	0	0,4	0,2	1,1
$\bar{x}\pm s$	0	0,1±0,1	0,2±0,4	0,4±0,5	0,6±0,7	0,8±0,7
SEM	0	0,04	0,14	0,16	0,24	0,28

Tabelle 18: Serumkonzentrationen (µg/ml) von SP-Gluc bei Patienten mit chronischer Lebererkrankung nach einmaliger Einnahme von 3g SASP und im steady state nach Einnahme von tgl. 3g SASP über insgesamt 6 Tage

Name	2h	4h	6h	10h	24h	7.Tag
S.D.	0	0	0	0,1	0	--
S.E.	0	0,2	0,2	0	0	0,1
P.W.	0,1	0	0	0	0	0
J.M.	0	0	0	0	0,2	1,3
K.J.	0	0	0,2	0	0	0
M.K.	0	0	0	0,1	0,5	0,8
D.E.	0	--	0,2	0	0,1	--
W.M.	--	0	0	0,1	1,5	0,5
O.M.	0,1	0	0	0	0,5	--
L.B.	0	0	0	0,2	0	0
$\bar{x}\pm s$	0,0±0,0	0,0±0,1	0,1±0,1	0,1±0,1	0,3±0,5	0,4±0,5
SEM	0,00	0,02	0,03	0,02	0,15	0,19

Tabelle 19: Serumkonzentrationen (µg/ml) von Ac-SP-Gluc bei Normalpersonen nach einmaliger Einnahme von 3g SASP und im steady state nach Einnahme von tgl. 3g SASP über insgesamt 6 Tage

Name	2h	4h	6h	10h	24h	7.Tag
M.B.	0	0	0	0	0,6	1,7
W.J.	0	0	0	1,0	3,6	7,0
M.G.	0	0,5	1,7	3,2	5,5	4,6
R.G.	0	0	0,5	1,8	4,3	--
M.T.	0	0	0	0	0,2	0,6
E.H.	0	0	0	0,5	1,3	2,4
H.B.	0	0,1	0,9	1,0	1,6	--
L.J.	0	0	1,4	0,8	2,5	1,9
$\bar{x}\pm s$	0	0,1±0,2	0,6±0,7	1,0±1,1	2,5±1,9	3,0±2,4
SEM	0	0,06	0,25	0,37	0,66	0,96

Tabelle 20: Serumkonzentrationen (µg/ml) von Ac-SP-Gluc bei Patienten mit chronischer Lebererkrankung nach einmaliger Einnahme von 3g SASP und im steady state nach Einnahme von tgl. 3g SASP über insgesamt 6 Tage

Name	2h	4h	6h	10h	24h	7.Tag
S.D.	0	0	0,1	0,1	0,1	--
S.E.	0	0	0	0	0,1	0,1
P.W.	0,1	0,2	0	0	0,2	0,1
J.M.	0	0	0	0	0,2	1,2
K.J.	0	0	0,4	0,3	0,6	0
M.K.	0	0	0	0,2	0,1	2,2
D.E.	0	--	0	1,5	2,8	--
W.M.	--	0	0	0	0,1	0
O.M.	0	0,4	1,6	3,0	4,9	--
L.B.	0	0	0,3	0	0,7	0,1
$\bar{x} \pm s$	0,0±0,0	0,1±0,1	0,2±0,5	0,5±1,0	1,0±1,6	0,5±0,9
SEM	0,00	0,05	0,16	0,31	0,51	0,32

Tabelle 21: Serumkonzentrationen (µg/ml) von Gesamt-5-ASA bei Normalpersonen nach einmaliger Einnahme von 3g SASP und im steady state nach Einnahme von tgl. 3g SASP über insgesamt 6 Tage

Name	2h	4h	6h	10h	24h	7.Tag
M.B.	0	0	0	0,8	1,2	1,8
R.T.	0,1	0,2	0,4	0,9	0,9	--
W.J.	0	0	0,5	1,1	1,1	1,4
M.G.	0	0,2	1,0	1,3	1,4	1,4
R.G.	0	0	0,2	0,3	1,0	--
M.T.	0	0	0	0	1,2	3,4
E.H.	0	0	0	1,7	1,3	2,6
H.B.	0	0,3	0,4	0,8	0,8	--
L.J.	0	0,3	0,6	0,8	2,2	1,2
K.B.	0,1	0,6	0,9	1,4	0,9	--
X.E.	0	0	0,3	0,6	0,8	--
G.S.	0	0,1	0,4	1,2	0,4	--
$\bar{x}\pm s$	0,0±0,0	0,1±0,2	0,4±0,3	0,9±0,5	1,1±0,4	2,0±0,9
SEM	0,00	0,06	0,09	0,14	0,12	0,37

Tabelle 22: Serumkonzentrationen (µg/ml) von Gesamt-5-ASA bei Patienten mit chronischer Lebererkrankung nach einmaliger Einnahme von 3g SASP und im steady state nach Einnahme von tgl.3g SASP über insgesamt 6 Tage

Name	2h	4h	6h	10h	24h	7.Tag
S.D.	0	0,3	1,5	2,7	0,8	--
S.E.	0	0	0,3	0,9	0,4	1,3
P.W.	0,3	0,7	0,6	0,4	1,2	2,0
J.M.	0	0	0,1	0,3	0,2	1,4
K.J.	0	0	0,4	1,1	0,6	1,6
M.K.	0	0	0,2	1,3	0,9	3,0
D.E.	0	--	1,7	6,6	0,6	--
W.M.	--	0,1	0,6	2,0	0,8	1,0
O.M.	0	0,3	1,0	2,3	1,4	--
L.B.	0,3	0,4	1,4	1,6	1,3	3,4
$\bar{x}\pm s$	0,1±0,1	0,2±0,2	0,8±0,6	1,9±1,8	0,8±0,4	2,0±0,9
SEM	0,03	0,07	0,19	0,57	0,13	0,34

Tabelle 23a: Ausscheidung (mg) von SASP und seinen Metaboliten im 24 Std. Urin bei Normalpersonen nach einmaliger Einnahme von 3g SASP

Name	SASP	Gesamt-SP	Freies SP	Ac-SP	SP-Gluc	Ac-SP-Gluc	Gesamt-5-ASA
M.B.	51,5	414,4	90,7	258,8	36,2	28,6	185,9
R.T.	130,8	905,7	--	--	--	--	148,2
W.J.	206,2	503,9	79,7	133,3	81,2	209,8	286,6
M.G.	62,7	621,4	102,3	137,3	118,7	263,2	553,7
R.G.	80,6	577,8	66,4	176,3	105,8	229,3	193,8
M.T.	88,8	147,5	50,4	44,1	31,7	21,4	101,1
E.H.	129,7	552,7	144,1	64,5	183,5	160,6	626,3
H.B.	89,6	363,5	76,7	84,8	143,3	58,8	422,1
L.J.	24,6	276,5	82,3	44,9	88,9	60,5	219,8
K.B.	20,6	754,7	--	--	--	--	315,2
X.E.	46,5	340,9	--	--	--	--	200,4
G.S.	59,3	561,1	--	--	--	--	104,6
$\bar{x}\pm s$	82,6±52,5	501,7±209,5	86,6±27,9	118,0±74,3	98,7±51,3	129,0±97,7	279,8±171,3
SEM	15,2	60,4	9,9	26,3	18,1	34,6	49,5

Tabelle 23b: Ausscheidung (mg) von SASP und seinen Metaboliten im 24 Std. Urin bei Normalpersonen nach Einnahme von tgl. 3g SASP über 6 Tage

Name	SASP	Gesamt-SP	Freies SP	Ac-SP	SP-Gluc	Ac-SP-Gluc	Gesamt-5-ASA
M.B.	74,0	1106,7	221,4	652,6	90,3	142,3	451,2
W.J.	268,7	1300,3	168,6	450,8	194,3	486,6	615,0
M.G.	166,9	1579,0	202,5	525,5	251,7	599,3	543,6
M.T.	269,6	1288,1	386,7	452,8	308,2	140,3	982,8
E.H.	176,6	1301,2	310,5	274,2	399,9	316,6	902,6
L.J.	23,1	936,4	187,1	219,4	276,6	253,3	190,6
$\bar{x} \pm s$	163,2±100,2	1252,0±216,2	246,1±84,8	429,2±160,2	253,5±105,0	323,1±186,6	614,3±293,3
SEM	40,9	88,2	34,6	65,4	42,9	76,2	119,7

Tabelle 24a: Ausscheidung (mg) von SASP und seinen Metaboliten im 24 Std. Urin bei Patienten mit chronischer Lebererkrankung nach einmaliger Einnahme von 3g SASP

Name	SASP	Gesamt-SP	Freies SP	Ac-SP	SP-Gluc	Ac-SP-Gluc	Gesamt-5-ASA
S.D.	78,6	736,3	201,4	481,1	40,4	13,5	645,1
S.E.	216,8	450,5	97,0	279,5	34,9	34,0	582,8
P.W.	156,3	161,7	39,3	111,1	11,8	8,5	237,0
J.M.	98,2	65,9	15,6	24,8	22,5	1,6	75,0
K.J.	45,4	401,6	162,7	117,2	100,0	20,1	266,7
M.K.	12,2	105,7	42,3	33,4	20,5	6,0	180,8
D.E.	33,8	567,0	177,6	305,8	37,4	46,2	874,5
W.M.	33,6	124,2	48,4	49,6	24,6	1,6	294,0
O.M.	73,1	820,8	140,9	296,5	145,2	238,1	462,8
L.B.	38,6	269,6	95,0	87,9	83,3	3,4	319,3
$\bar{x} \pm s$	78,7±63,8	370,4±270,8	102,0±65,6	178,7±152,6	52,1±43,3	37,3±72,1	393,8±244,5
SEM	20,2	85,6	20,7	48,3	13,7	22,8	77,3

Tabelle 24b: Ausscheidung (mg) von SASP und seinen Metaboliten im 24 Std. Urin bei Patienten mit chronischer Lebererkrankung nach Einnahme von tgl. 3g SASP über 6 Tage

Name	SASP	Gesamt-SP	Freies SP	Ac-SP	SP-Gluc	Ac-SP-Gluc	Gesamt-5-ASA
S.E.	316,9	991,1	165,4	734,9	63,1	25,1	507,1
P.W.	108,2	885,7	215,9	454,1	45,8	61,7	511,4
K.J.	21,3	636,9	179,4	194,5	240,5	20,5	341,7
M.K.	58,0	1086,3	344,0	386,9	261,3	90,2	518,8
W.M.	54,6	500,0	157,6	226,9	88,5	27,0	251,1
L.B.	38,7	741,0	303,0	233,7	185,1	19,2	612,6
$\bar{x}\pm s$	99,6±110,4	806,8±221,7	227,6±78,1	371,8±205,1	147,4±93,8	40,6±29,0	457,1±133,6
SEM	45,0	90,5	31,9	83,7	38,3	11,8	54,5

5. 2. Abbildungen

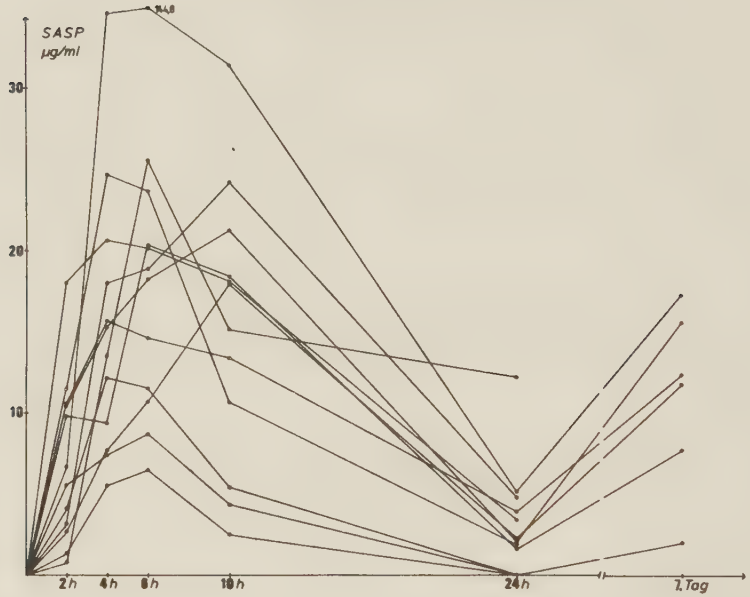

Abb. 8: Serumkonzentrationen von SASP bei Normalpersonen nach einmaliger Einnahme von 3g SASP und im steady state nach Einnahme von tgl. 3g SASP über 6 Tage

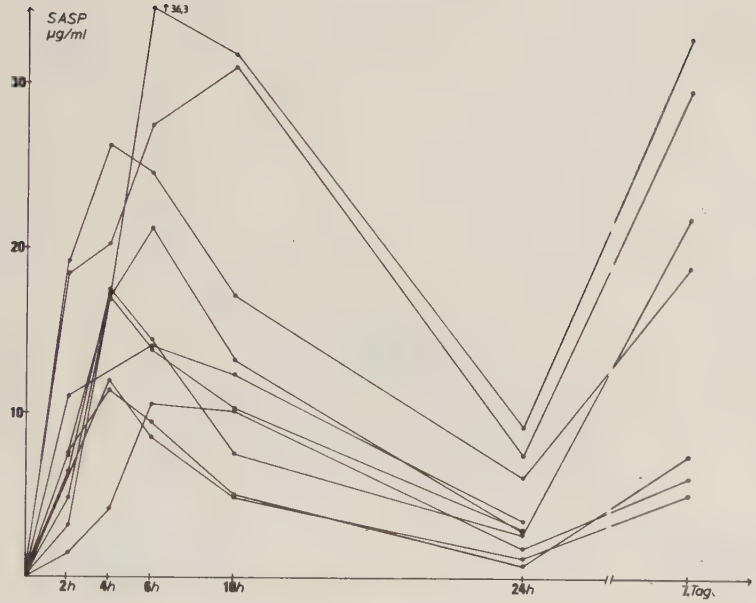

Abb. 9: Serumkonzentrationen von SASP bei Patienten mit chronischer Lebererkrankung nach einmaliger Einnahme von 3g SASP und im steady state nach Einnahme von tgl. 3g SASP über 6 Tage

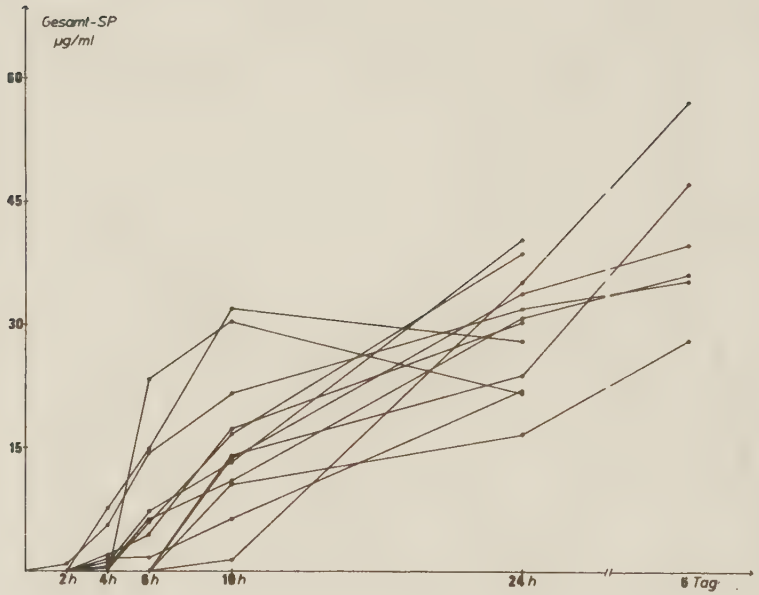

Abb. 10: Serumkonzentrationen von Gesamt-SP bei Normalpersonen nach einmaliger Einnahme von 3g SASP und im steady state nach Einnahme von tgl. 3g SASP über 6 Tage

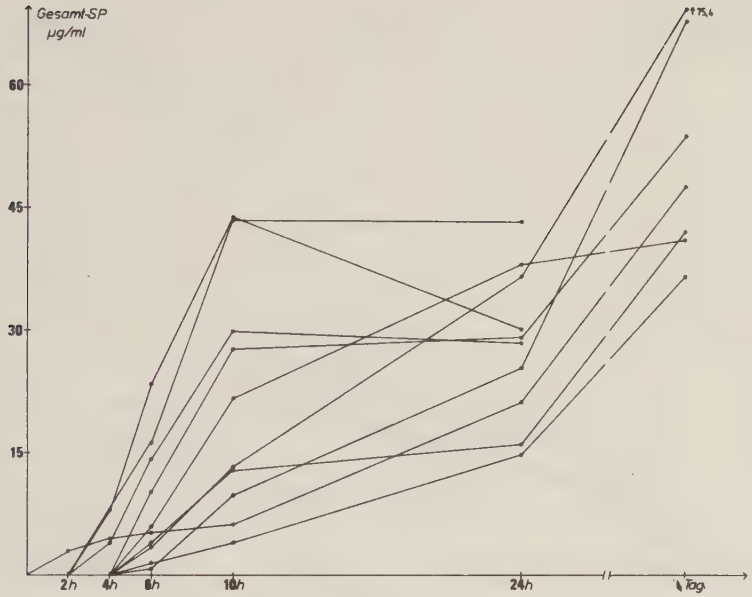

Abb. 11: Serumkonzentrationen von Gesamt-SP bei Patienten mit chronischer Lebererkrankung nach einmaliger Einnahme von 3g SASP und im steady state nach Einnahme von tgl. 3g SASP über 6 Tage

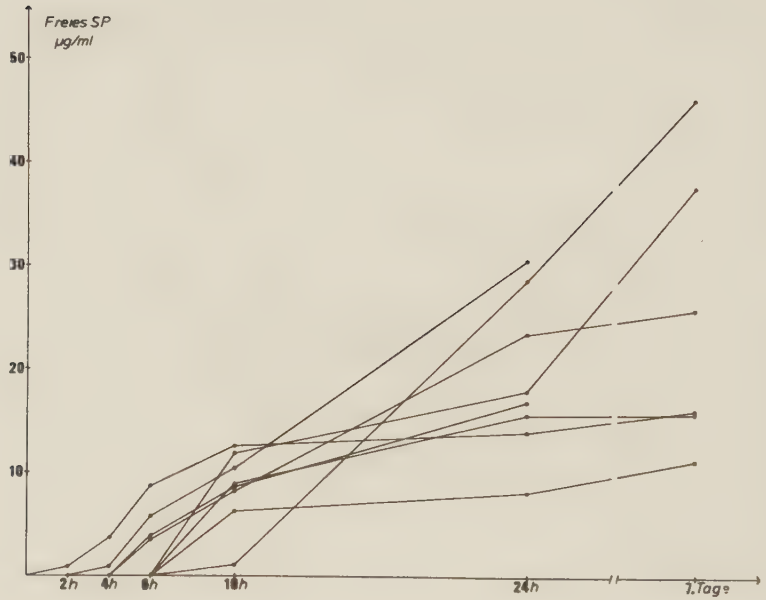

Abb. 12: Serumkonzentrationen von freiem SP bei Normalpersonen nach einmaliger Einnahme von 3g SASP und im steady state nach Einnahme von tgl. 3g SASP über 6 Tage

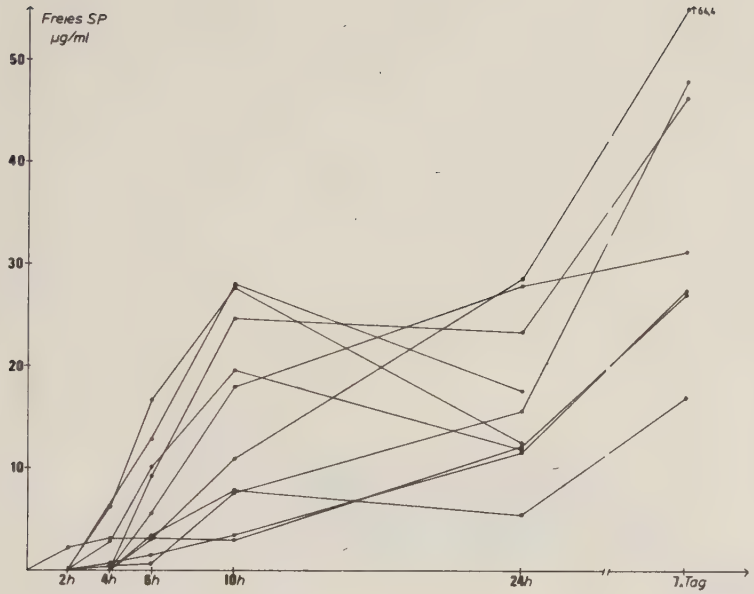

Abb. 13: Serumkonzentrationen von freiem SP bei Patienten mit chronischer Lebererkrankung nach einmaliger Einnahme von 3g SASP und im steady state nach Einnahme von tgl. 3g SASP über 6 Tage

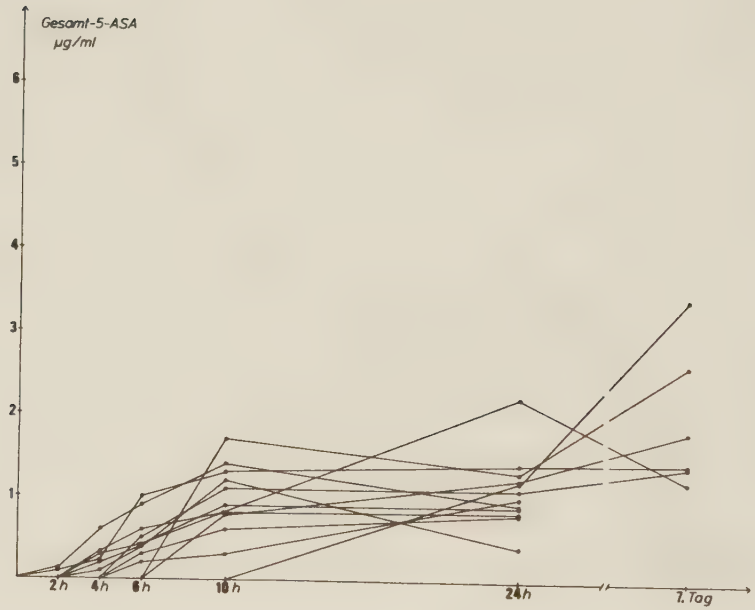

Abb. 14: Serumkonzentrationen von Gesamt-5-ASA bei Normalpersonen nach einmaliger Einnahme von 3g SASP und im steady state nach Einnahme von tgl. 3g SASP über 6 Tage

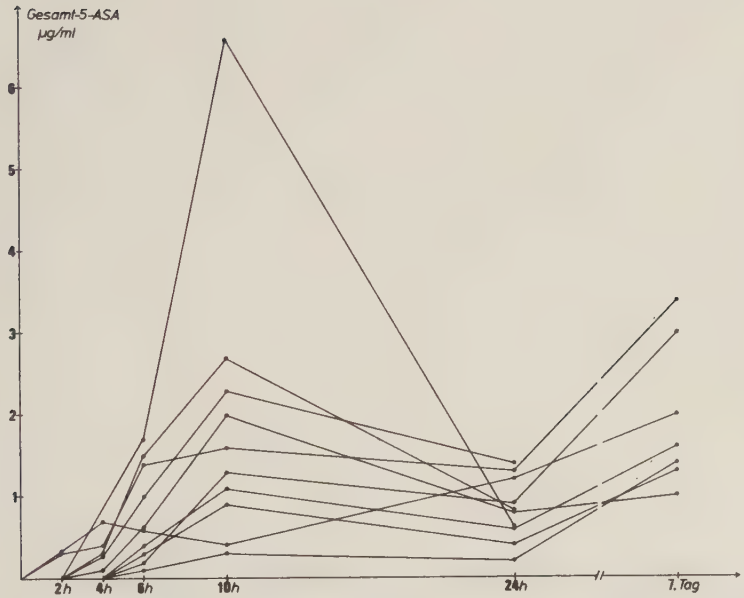

Abb. 15: Serumkonzentrationen von Gesamt-5-ASA bei Patiten mit chronischer Lebererkrankung nach einmaliger Einnahme von 3g SASP und im steady state nach Einnahme von tgl. 3g SASP über 6 Tage

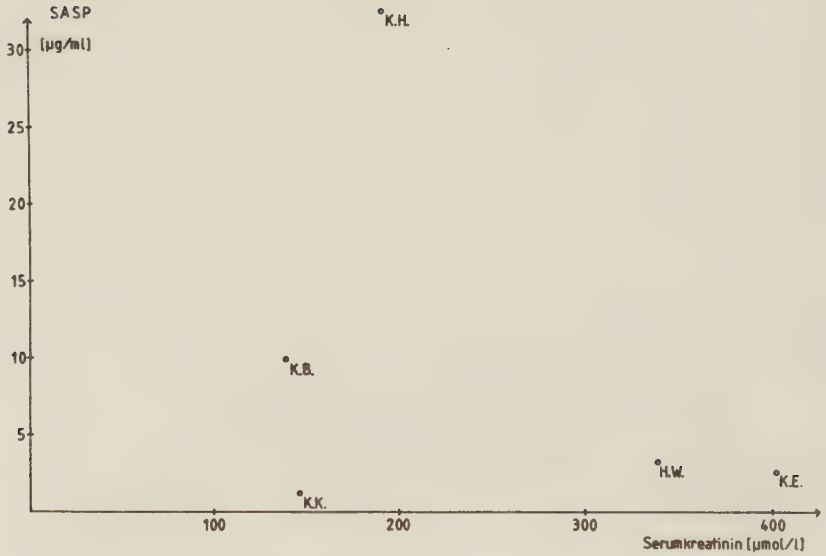

Abb. 16: Beziehung zwischen Serumkonzentration von SASP und Serumkreatinin bei Patienten mit Niereninsuffizienz nach Einnahme von tgl. 3g SASP über 6 Tage

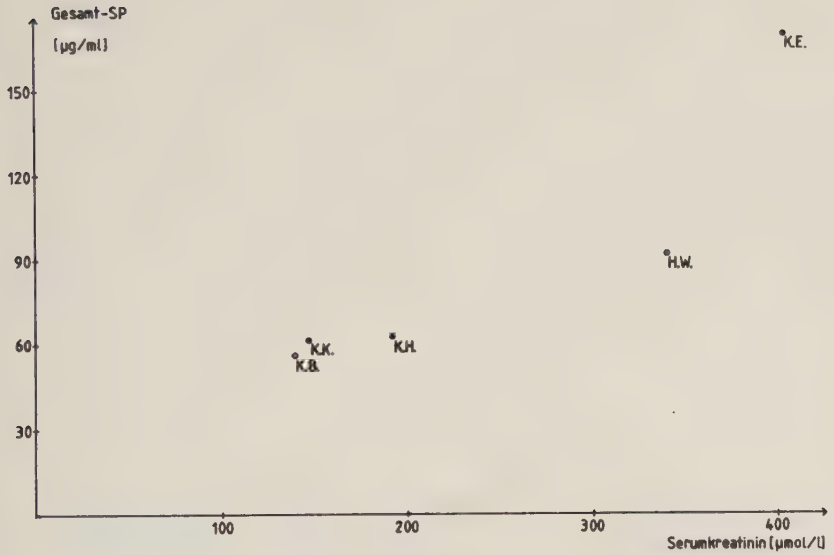

Abb. 17: Beziehung zwischen Serumkonzentration von Gesamt-SP und Serumkreatinin bei Patienten mit Niereninsuffizienz nach Einnahme von tgl. 3g SASP über 6 Tage

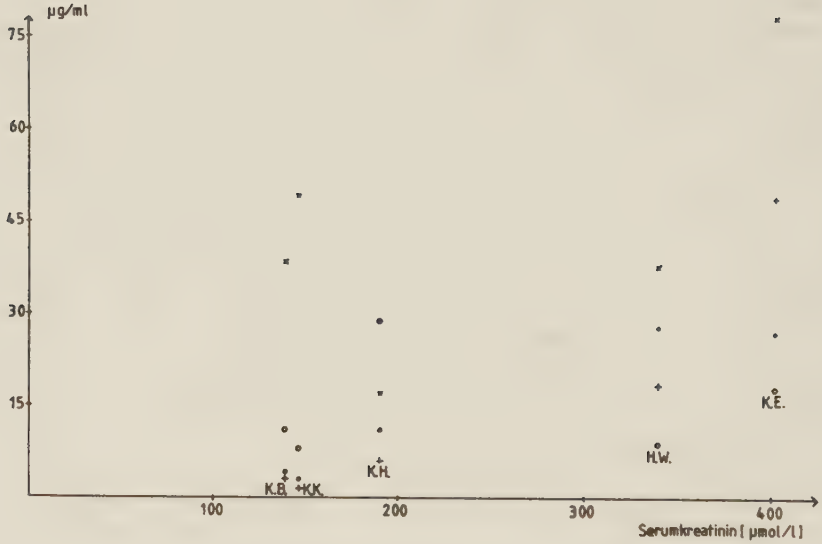

Abb. 18: Beziehung zwischen Serumkonzentration von freiem SP (×), Ac-SP (∘), SP-Gluc (+), Ac-SP-Gluc (•) und Serumkreatinin bei Patienten mit Niereninsuffizienz nach Einnahme von tgl. 3g SASP über 6 Tage

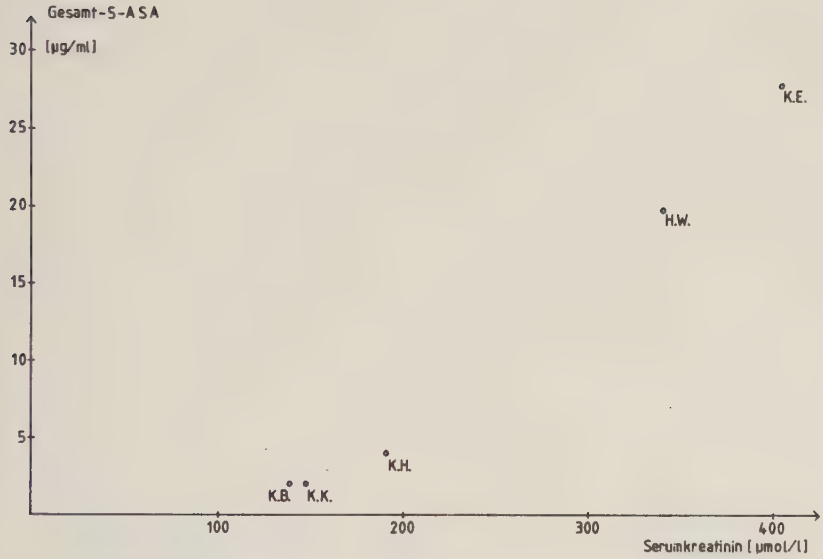

Abb. 19: Beziehung zwischen Serumkonzentration von Gesamt-5-ASA und Serumkreatinin bei Patienten mit Niereninsuffizienz nach Einnahme von tgl. 3g SASP über 6 Tage

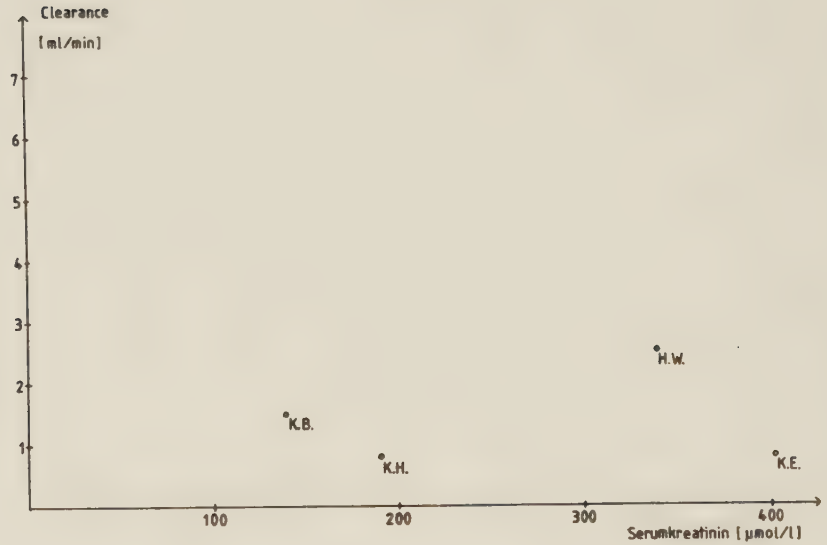

Abb. 20: Beziehung zwischen Clearance von SASP und Serumkreatinin bei Patienten mit Niereninsuffizienz nach Einnahme von tgl. 3g SASP über 6 Tage

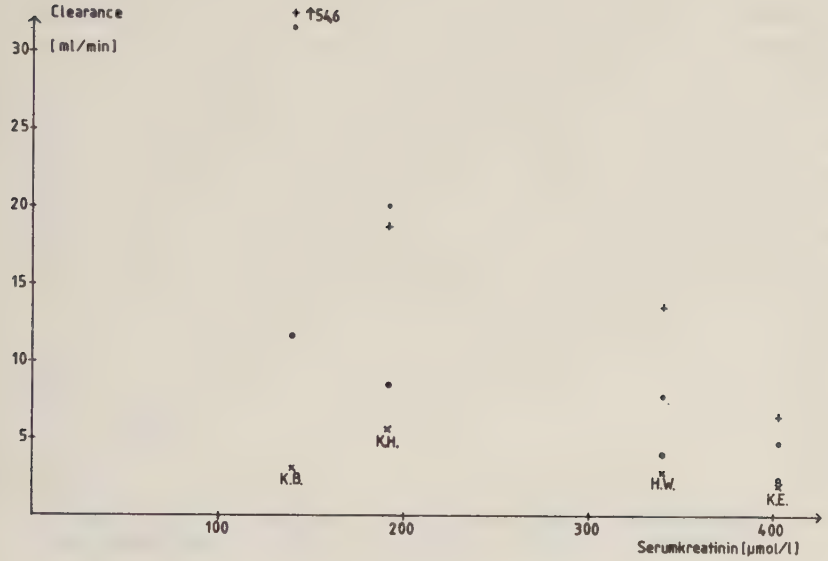

Abb. 21: Beziehung zwischen Clearance von freiem SP (×), Ac-SP (∘), SP-Gluc (+), Ac-SP-Gluc (•) und Serumkreatinin bei Patienten mit Niereninsuffizienz nach Einnahme von tgl. 3g SASP über 6 Tage

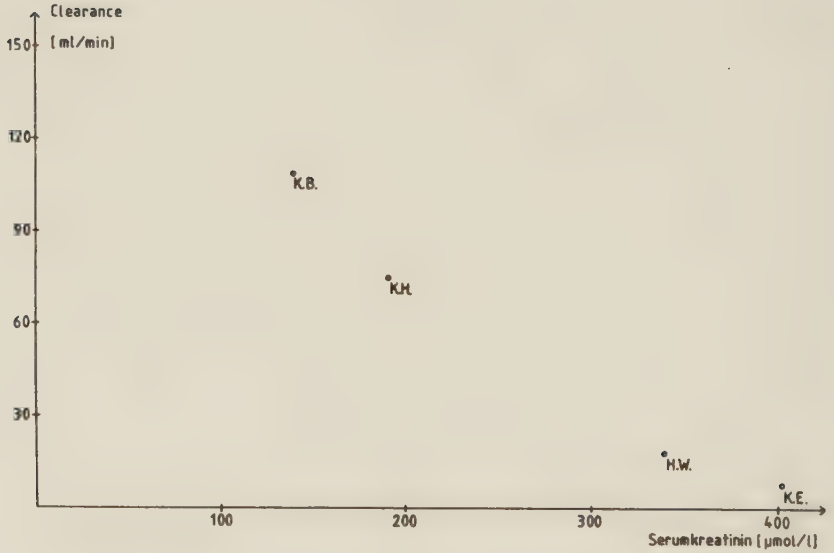

Abb. 22: Beziehung zwischen Clearance von Gesamt-5-ASA und Serumkreatinin bei Patienten mit Niereninsuffizienz nach Einnahme von tgl. 3g SASP über 6 Tage

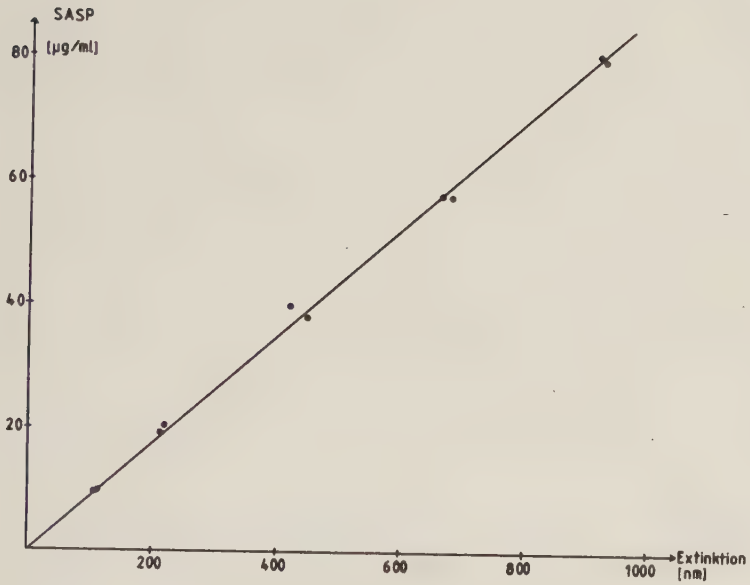

Abb. 23: Eichkurve zur Konzentrationsbestimmung von SASP im Serum

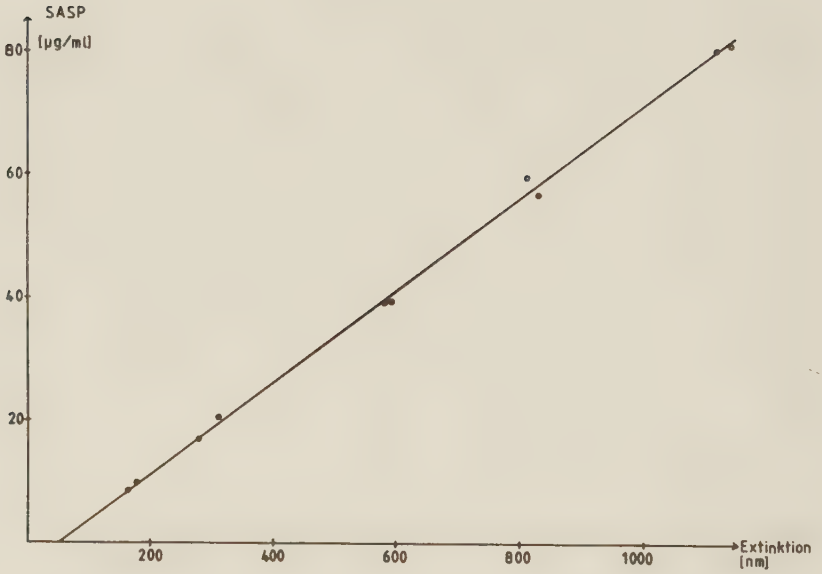

Abb. 24: Eichkurve zur Konzentrationsbestimmung von SASP im Urin

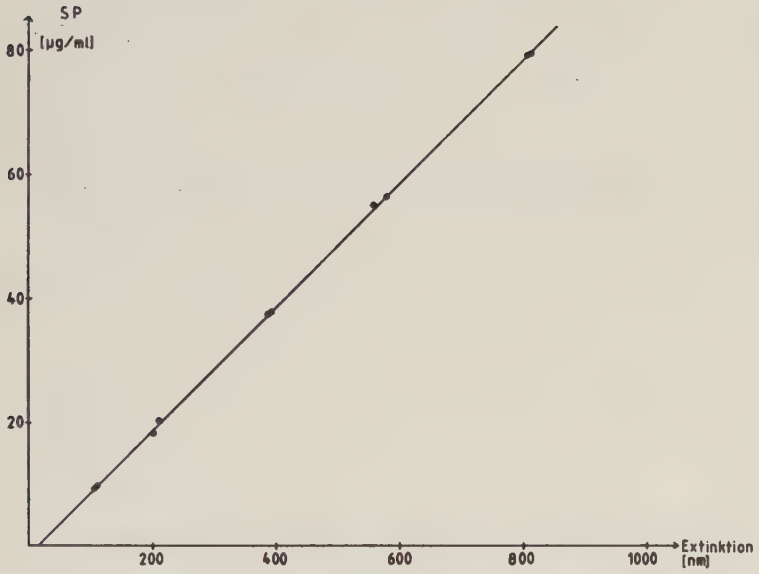

Abb. 25: Eichkurve zur Konzentrationsbestimmung von SP im Serum

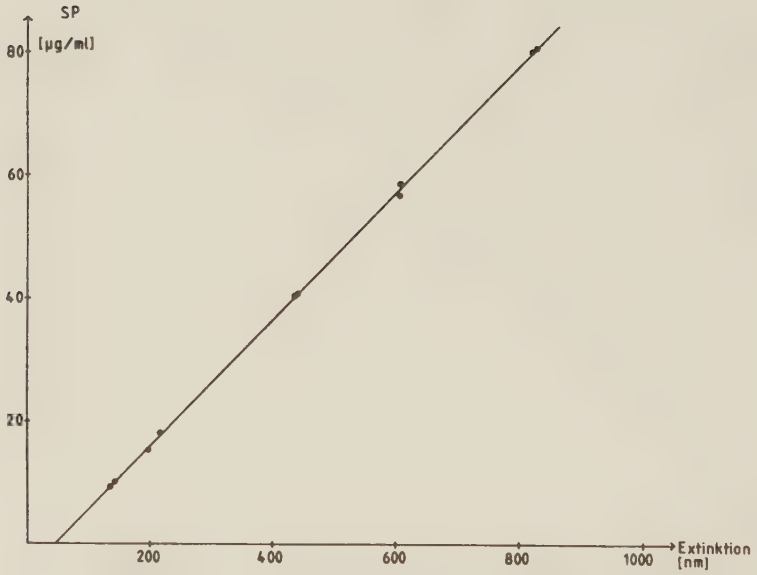

Abb. 26: Eichkurve zur Konzentrationsbestimmung von SP im Urin

6. Zusammenfassung

Der Metabolismus von Pharmaka ist bei chronischen Leber- und Nierenerkrankungen oft verändert. Um dies für das Medikament Azulfidine^{R} (Salizylazosulfapyridin) nachzuprüfen, wurde der Stoffwechsel dieser Substanz bei 12 Normalpersonen, 10 Patienten mit chronischer Lebererkrankung und bei 5 Patienten mit Niereninsuffizienz (Serumkreatinin: 139,7 - 402,2 µmol/l) untersucht. Am ersten Tag wurden morgens 3g Salizylazosulfapyridin (SASP) gegeben, während der nächsten 5 Tage jeweils 3x1g. In Serum und Urin wurden SASP, Sulfapyridin (SP) und seine Metaboliten, und 5-Aminosalizylsäure (5-ASA) bestimmt.

Zwischen Leberkranken und Gesunden bestand kein signifikanter Unterschied in Bezug auf Serumspiegel, Urinausscheidung und Clearance von SASP. Auch für den Metaboliten 5-ASA fanden sich bei beiden Gruppen ähnliche Werte in Serum und Urin.

Dagegen zeigten sich bei den Patienten mit Lebererkrankung nach einmaliger und nach kontinuierlicher Einnahme von SASP über 6 Tage signifikant erniedrigte Ac-SP-Gluc-Serumspiegel. Über die Serumkonzentrationen von SP-Gluc erschien uns eine zuverlässige Aussage nicht möglich, da aufgrund der auch bei den Normalpersonen sehr niedrigen Konzentrationen der Meßfehler relativ groß war. Freies SP und Gesamt-SP waren im Serum der Patienten nach kontinuierlicher Einnahme von SASP leicht, aber nicht statistisch signifikant erhöht. Während der prozentuale Anteil der acetylierten Metaboliten (Ac-SP; Ac-SP-Gluc) am Gesamt-SP zu keinem Zeitpunkt in Serum oder Urin bei beiden Gruppen differierte, fand sich bei den Leberkranken eine signifikante Erniedrigung des Anteils der glucuronidierten Metaboliten (SP-Gluc; Ac-SP-Gluc) am Gesamt-SP in Serum und Urin, und zwar sowohl nach einmaliger, als auch nach insgesamt 6-tägiger Einnahme von SASP. Gleichzeitig

wurden bei ihnen SP-Gluc und Ac-SP-Gluc im Urin signifikant vermindert ausgeschieden. Auch die Ausscheidung von Gesamt-SP war bei ihnen nach 6-tägiger Einnahme von SASP signifikant erniedrigt. Die vorliegenden Befunde lassen auf eine verminderte Glucuronidierung schließen, die wahrscheinlich durch eine verminderte Aktivität des Oxidase/Cytochrom P 450-Systems der zirrhotischen Leber bedingt ist. Ob auch die bei Zirrhose häufig erniedrigte Leberdurchblutung zu einer Einschränkung der Glucuronidierung führt, kann nicht gesagt werden. Wahrscheinlich als Folge der verminderten Glucuronidierung waren bei den Leberkranken nach 6-tägiger Einnahme von SASP freies SP und Gesamt-SP im Serum leicht erhöht. Da während einer langdauernden Einnahme des obigen Medikamentes das Gesamt-SP daher evtl. stark ansteigen könnte, und damit auch die Häufigkeit der von ihm verursachten Nebenwirkungen, sollten Patienten mit Colitis ulcerosa und gleichzeitiger chronischer Lebererkrankung während der Einnahme von SASP sorgfältig auf das Auftreten dosisabhängiger Nebenwirkungen beobachtet werden.

Bei den Patienten mit Niereninsuffizienz wurde nur nach 6-tägiger Einnahme von Azulfidine^{R} Blut abgenommen und über 24 Std. der Urin gesammelt. Als Parameter für die Nierenfunktion diente die Kreatininkonzentration im Serum.

Die SASP-Serumspiegel der Nierenkranken entsprachen denen der Gesunden. Dagegen war die Ausscheidung im Urin und entsprechend die errechnete Clearance stark vermindert, ohne Beziehung zum Serumkreatinin. Für Gesamt-SP fanden sich direkt proportional zum Serumkreatinin erhöhte Konzentrationen im Serum. Bei den einzelnen Metaboliten von SP, außer beim freien SP, konnten dem Grad der Niereninsuffizienz entsprechend erhöhte Serumspiegel und verminderte Clearancewerte nachgewiesen werden. Die 5-ASA zeigte ebenfalls in strenger Korrelation zum Serum-

kreatinin erhöhte Serumspiegel und proportional erniedrigte Clearancewerte. Weil es bei Gesamt-SP-Spiegeln im Serum von über 50 µg/ml zum gehäuften Auftreten von Nebenwirkungen kommt, und diese Konzentration in unserer Untersuchung schon bei einem Serumkreatinin von 140 µmol/l erreicht wurde, empfiehlt es sich, bei solchen und vor allem bei höheren Kreatininwerten weniger als 3g SASP pro die zu geben. Es stellt sich dann allerdings die Frage, ob durch eine solche Dosisreduktion nicht möglicherweise die therapeutische Effektivität von SASP gemindert oder gar aufgehoben wird, da dann im Darm, dem Ort der Entzündung, entsprechend niedrigere Konzentrationen der als Wirkstoff angesehenen 5-Aminosalizylsäure vorliegen.

7. Literaturverzeichnis

1. AZAD KHAN, A.K., J. PIRIS, S.C. TRUELOVE: An experiment to determine the active therapeutic moiety of sulphasalazine. Lancet 1977/II 892
2. BARON, J.H., A.M. CONNELL, J.E. LENNARD-JONES, F.A. JONES: Sulphasalazine and salicylazosulphadimidine in ulcerative colitis. Lancet 1962/I 1094
3. BLACK, M., B.H. BILLING: Hepatic bilirubin UDP-Glucuronyl transferase activity in liver disease and Gilbert's syndrome. New Engl. J. Med. 280 (1969) 1266
4. BLASCHKE, T.F.: Protein binding and kinetics of drugs in liver diseases. Clin. Pharmacokinet. 2 (1977) 32
5. BRADLEY, S.E., F.J. INGELFINGER, G.P. BRADLEY: Hepatic circulation in cirrhosis of the liver. Circulation 5 (1952) 419
6. CAESAR, J., S. SHALDON, L. CHIANDUSSI, L. GUEVERA, S. SHERLOCK: The use of indocyaninegreen in the measurement of hepatic blood flow and as a test of hepatic function. Clin. Sci. 21 (1961) 43
7. DAS, K.M., J.R. CHOWDHURY, B. ZAPP, J.W. FARA: Small bowel absorption of sulfasalazine and its hepatic metabolism in human beings, cats and rats. Gastroenterology 77 (1979) 280
8. DAS, K.M., M.A. EASTWOOD: Acetylation polymorphism of sulphapyridine and its constancy in patients with inflammatory bowel disease. Gastroenterology 66 (1974) 681
9. DAS, K.M., M.A. EASTWOOD, J.P.A. McMANUS, W. SIRCUS: Adverse reactions during salicylazosulfapyridine therapy and the relation with drug metabolism and acetylator phenotype. New Engl. J. Med. 289 (1973) 491
10. DAS, K.M., M.A. EASTWOOD, J.P.A. McMANUS, W. SIRCUS: The metabolism of salicylazosulfapyridine in ulcerative colitis. I. The relationship between metabolites

and the response to treatment in inpatients. II. The relationship between metabolites and the progress of the disease studied in outpatients. Gut 14 (1973) 631

11. DICK, A.P., M.J. GRAYSON, R.G. CARPENTER, A. PETRIE: Controlled trial of sulphasalazine in the treatment of ulcerative colitis. Gut 5 (1964) 437
12. DUTTON, G.J.: Glucuronic Acid, Free and Combined. Academic Press, New York - London 1966, S. 185
13. EHMS, H., B. MILLER, G.-B. REINTGES, J. KNOPS, G. STROHMEYER: Untersuchungen zur Pharmakokinetik von Salizylazosulfapyridin: Enterohepatischer Kreislauf. In: CREUTZFELD, W., M. CLASSEN: Ergebnisse der Gastroenterologie 1977. Demeter-Verlag, Gräfelfing 1978, S. 84
14. EVANS, D.A.P.: Human acetylation polymorphism. Lab. Clin. Med. 63 (1964) 394
15. HANNGREN, A., E. HANSSON, N. SVARTZ, S. ULLBERG: Distribution and metabolism of salicylazosulfapyridine. I. A study with C^{14}-salicyl-azo-sulfapyridine and C^{14}-5-amino-salicylic acid. Acta med. Scand. 173 (1963) 61
II. A study with S^{35}-salicyl-azo-sulfapyridine and S^{35}-sulfapyridine. Acta med. Scand. 173 (1963) 391
16. HANSSON, K.-A.: Determination of free and acetylated 5-amino-salicylic acid in serum and urine after administration of salicylazosulphapyridine. Acta Pharm. Suecica 10 (1973) 153
17. HANSSON, K.-A., M. SANDBERG: Determination of sulphapyridine and its metabolites in biological materials after administration of salicylazosulphapyridine. Acta Pharm. Suecica 10 (1973) 87
18. HEES, P.A.M. VAN, J.H. BAKKER, J.H.M. VAN TONGEREN: Effect of sulphapyridine, 5-aminosalicylic acid, and placebo in patients with idiopathic proctitis: a study to determine the active therapeutic moiety of sulphasalazine. Gut 21 (1980) 632

19. HOULT, J.R.S., P.K. MOORE: Effects of sulphasalazine and its metabolites on prostaglandin synthesis, inactivation and actions on smooth muscle. Br. J. Pharmacol. 68 (1980) 719
20. ISSELBACHER, K.J.: Evidence for the multiplicity of Glucuronyl transferases. In: Ikterus. Hrsg. K. Beck. Schattauer Verlag, Stuttgart - New York 1968, S. 11
21. KLOTZ, U., G.R. AVANT, A. HOYUMPA, S. SCHENKER, G.R. WILKINSON: The effects of age and liver disease on the disposition and elimination of diazepam in adult man. J. Clin. Invest. 55 (1975) 347
22. METGE, W.R., CH.A. OWEN,JR., W.T. FOULK, H.N. HOFFMANN: Bilirubin glucuronyl transferase activity in liver disease. J. Lab. and Clin. Med. 64 (1964) 89
23. MISIEWICZ, J.J., J.E. LENNARD-JONES, A.M. CONNELL, J.H. BARON, F.A. JONES: Controlled trial of sulphasalazine in maintainance therapy for ulcerative colitis. Lancet 1965/I, 185
24. MOERTEL, C.G., J.A. BARGEN: A critical analysis of the use of salicylazosulfapyridine in chronic ulcerative colitis. Ann. Int. Med. 51 (1959) 879
25. MORRISON, L.M.: Medical treatment of chronic ulcerative colitis. J. Amer. Med. Ass. 153 (1953) 1580
26. PAUMGARTNER, G.: Arzneimittelmetabolismus bei Krankheiten der Leber. In: ZÖLLNER, N., M. CLASSEN: Ergebnisse der Gastroenterologie 1979. Demeter-Verlag, Gräfelfing 1980, S. 42
27. SANDBERG, M., K.-A. HANSSON: Determination of salicylazosulfapyridine in biological materials. Acta Pharm. Suecica 10 (1973) 107
28. SCHOENE, B., R.A. FLEISCHMANN, H. REMMER: Determination of drug metabolizing enzymes in needle biopsies of human liver. Europ. J. clin. Pharmacol. 4 (1972) 65
29. SCHRÖDER, H.: Simplified method for determining acetylator phenotype. Brit. med. J. 3 (1972) 506

30. SCHRÖDER, H., D.E.S. CAMPBELL: Absorption, metabolism, and excretion of salicylazosulfapyridine in man. Clin. Pharmacol. Ther. 13 (1972) 539
31. SCHRÖDER, H., D.A.P. EVANS: Acetylator phenotype and adverse effects of sulphasalazine in healthy subjects. Gut 13 (1972) 278
32. SCHRÖDER, H., D.A.P. EVANS: The polymorphic acetylation of sulphapyridine in man. Med. Genet. 9 (1972) 168
33. SCHRÖDER, H., R.M. LEWKONIA, D.A.P. EVANS: Metabolism of salicylazosulfapyridine in healthy subjects and in patients with ulcerative colitis. Clin. Pharmacol. Ther. 14 (1973) 802
34. SHARON, P., M. LIGUMSKY, D. RACHMILEWITZ, U. ZOR: Role of prostaglandins in ulcerative colitis. Gastroenterology 75 (1978) 638
35. SHULL Jr., H.J., G.R. WILKINSON, R. JOHNSON, S. SCHENKER: Normal disposition of oxazepam in acute viral hepatitis and cirrhosis. Ann. Int. Med. 84 (1976) 420
36. SVARTZ, N.: Salazopyrin, a new sulfanilamide preparation. Acta Med. Scand. 110 (1942) 577
37. SVARTZ, N.: Treatment of ulcerative colitis with Salazopyrin. Int. Surg. 50 (1968) 421
38. WALLACE, S., M.J. BRODIE: Decreased drug binding in serum from patients with chronic hepatic disease. Europ. J. clin. Pharmacol. 9 (1976) 429
39. WATKINSON, G.: Medical management of ulcerative colitis. Brit. med. J. 1961/I, 147
40. WATKINSON, G.: The medical treatment of ulcerative colitis. Postgrad. med. J. 44 (1968) 696
41. WELLHÖNER, H.-H.: Allgemeine und systematische Pharmakologie und Toxikologie. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York 1975, S. 36
42. WILKINSON, G.R., S. SCHENKER: Drug disposition and liver disease. Drug Metab. Rev. 4 (1975) 139

43. Wissenschaftliche Tabellen, Documenta Geigy, 7. Aufl., Basel 1973, S. 61
44. YAMAMOTO, Y.: Glucuronyl transferase activity in the hyperbilirubinemia and other hepatic diseases. Jap. Arch. int. Med. 10 (1963) 225
45. ZAPP, B., J. FARA, J.R. CHOWDHURY, K.M. DAS: Small bowel absorption of sulfasalazine and its enterohepatic circulation. Clin. Res. 24 (1976) 514A

Lebenslauf

Am 16. März 1954 wurde ich in Waldhausen, damals Landkreis Parsberg, als erstes von drei Kindern der Landwirtseheleute Josef und Rosalia Weidinger geboren.

Im Herbst 1960 wurde ich in meiner Heimatgemeinde Batzhausen eingeschult. Nach vier Grundschuljahren wechselte ich ins Gymnasium nach Neumarkt/Opf. über, wo ich im Juni 1973 Abitur machte. Im November 1973 nahm ich an der Universität Düsseldorf das Medizinstudium auf und schloß es im November 1979 mit dem Staatsexamen ab. Vom Dezember 1979 bis zum Februar 1981 leistete ich in Münster/Westf. den Grundwehrdienst ab. Seit dem 1. April 1981 bin ich Assistenzarzt am Krankenhaus St. Josef in Regensburg (chirurgische Abteilung).